

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КБЮЛИПТА, 10 мг, таблетки

КБЮЛИПТА, 60 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: атогепант

КБЮЛИПТА, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг атогепанта.

КБЮЛИПТА, 60 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 60 мг атогепанта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий – 31,5 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

КБЮЛИПТА, 10 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или практически белого цвета. На одной стороне выдавлены символы «А» и «10».

КБЮЛИПТА, 60 мг, таблетки

Овальные двояковыпуклые таблетки белого или практически белого цвета. На одной стороне выдавлены символы «А60».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат КБЮЛИПТА показан для профилактического лечения мигрени, возникающей не менее 4 дней в месяц, у взрослых в возрасте от 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата КБЮЛИПТА составляет 60 мг один раз в сутки.

Пропуск дозы

Пациентов следует инструктировать о том, что пропущенную дозу следует принять сразу же, но если время приема следующей дозы почти наступило, пропустить пропущенную дозу и принять следующую дозу в обычное время.

Коррекция дозы

Коррекция дозы препарата КБЮЛИПТА в соответствии с Таблицей 1 требуется при одновременном применении с некоторыми препаратами (см. раздел 4.5.).

Таблица 1. Коррекция дозы при лекарственных взаимодействиях

Коррекция дозы	Рекомендуемая суточная доза
Сильные ингибиторы СYP3A4*	10 мг
Сильные ингибиторы OATP**	10 мг

*СYP – цитохром P450.

**OATP – полипептид, транспортирующий органические анионы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

Коррекция дозы препарата КБЮЛИПТА у пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким (класс А по классификации Чайлд-Пью) или умеренным (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушением функции печени коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2.). Следует избегать применения препарата КБЮЛИПТА у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2.).

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 15–29 мл/мин) и у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (КК < 15 мл/мин) рекомендуемая доза препарата КБЮЛИПТА составляет 10 мг один раз в сутки. Пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек, находящимся на интермиттирующем гемодиализе, препарат КБЮЛИПТА следует принимать после проведения процедуры диализа.

Дети

Безопасность и эффективность атогепанта у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь. Таблетки следует принимать один раз в сутки, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к атогепанту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Серьезные реакции гиперчувствительности

При применении препарата КБЮЛИПТА сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности, включая анафилаксию, одышку, сыпь, зуд, крапивницу и отек лица (см. раздел 4.8.). Большинство серьезных реакций гиперчувствительности развивались в течение 24 ч при первом применении препарата. Однако некоторые реакции гиперчувствительности могут возникать через несколько дней после применения препарата КБЮЛИПТА. Необходимо предупреждать пациентов о симптомах, связанных с реакциями гиперчувствительности. В случае возникновения реакции гиперчувствительности необходимо прекратить прием препарата КБЮЛИПТА и начать соответствующую терапию.

Препарат содержит натрий

Препарат КБЮЛИПТА, 60 мг, таблетки содержит 31,5 мг натрия на дозу, что эквивалентно приблизительно 1,6 % от рекомендованного Всемирной организацией

здравоохранения (ВОЗ) уровня потребления натрия для взрослых, который составляет 2 г натрия в сутки. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Следует избегать применения препарата КБЮЛИПТА у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы СYP3A4

Одновременное применение препарата КБЮЛИПТА с итраконазолом, сильным ингибитором СYP3A4, приводило к значительному увеличению системной экспозиции атогепанта у здоровых добровольцев (см. раздел 5.2.). Рекомендуемая доза препарата КБЮЛИПТА при одновременном применении с сильными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином) см. раздел 4.2. При одновременном применении с умеренными или слабыми ингибиторами СYP3A4 коррекция дозы препарата КБЮЛИПТА не требуется.

Ингибиторы OATP

Одновременное применение препарата КБЮЛИПТА с однократной дозой рифампицина, ингибитора OATP, приводило к значительному увеличению системной экспозиции атогепанта у здоровых добровольцев (см. раздел 5.2.). Рекомендуемая доза препарата КБЮЛИПТА при одновременном применении с сильными ингибиторами OATP (например, циклоспорином) см. раздел 4.2.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении атогепанта у беременных ограничены. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность атогепанта (см. раздел 5.3). Атогепант не рекомендуется применять во время беременности и женщинам детородного возраста, не использующим противозачаточные средства.

Лактация

Результаты фармакокинетических исследований после однократного приема препарата показали минимальное выделение атогепанта в грудное молоко (см. раздел 5.2).

Данные о влиянии атогепанта на детей, находящихся на грудном вскармливании, или о влиянии атогепанта на выработку грудного молока отсутствуют.

Необходимо одновременно учитывать влияние грудного вскармливания на развитие и здоровье ребенка, потребность матери в атогепанте на основании клинических симптомов, а также любые потенциально возможные нежелательные реакции у ребенка от применения матерью атогепанта.

Фертильность

Данные о влиянии атогепанта на фертильность у человека отсутствуют. В исследованиях на животных показано отсутствие влияния атогепанта на фертильность у самок и самцов (см. раздел 5.3.).

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

Препарат КБЮЛИПТА не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако, применение препарата может вызывать сонливость у некоторых пациентов. Пациентам следует проявлять осторожность перед вождением автомобиля или использованием механизмов до тех пор, пока они не будут достаточно уверены, что атогепант не оказывает отрицательного влияния на эти виды деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата КЬЮЛИПТА оценена в ходе клинических исследований с участием 2 657 пациентов с мигренью, которые получили хотя бы одну дозу препарата КЬЮЛИПТА. Из них 1 225 пациентов принимали препарат КЬЮЛИПТА в течение не менее 6 месяцев, а 826 пациентов – в течение 12 месяцев.

В 12-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях 314 пациентов получили хотя бы одну дозу препарата КЬЮЛИПТА 10 мг один раз в сутки, 411 пациентов получили хотя бы одну дозу препарата КЬЮЛИПТА 30 мг один раз в сутки, 343 пациента получили хотя бы одну дозу препарата КЬЮЛИПТА 30 мг два раза в сутки, 678 пациентов получили хотя бы одну дозу препарата КЬЮЛИПТА 60 мг один раз в сутки, 91 пациент получил хотя бы одну дозу препарата КЬЮЛИПТА 60 мг два раза в сутки, и 663 пациента получали плацебо.

Наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота (7 %), запор (7 %) и усталость/сонливость (5 %). Большинство этих реакций были легкой степени тяжести, ни одна из них не была серьезной. Нежелательной реакцией, которая чаще всего приводила к прекращению терапии, была тошнота (0,6 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях препарата КЬЮЛИПТА, перечислены в Таблице 2 и сгруппированы по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции внутри каждого системно-органного класса расположены в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения (в рамках одной градации частоты).

Таблица 2. Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата КЬЮЛИПТА

Системно-органный класс (СОК)	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно	Реакции гиперчувствительности
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Снижение аппетита
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота, запор
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Усталость/сонливость
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Снижение веса*
	Нечасто	Повышение уровня АЛТ/АСТ**

* В клинических испытаниях определялось как снижение веса не менее чем на 7% в любой момент времени

** В ходе клинических исследований наблюдались случаи повышения уровня АЛТ/АСТ (определяемые как не менее чем 3-кратное превышение нормы), связанные с приемом атогепанта (включая случаи с потенциально положительной отменой в анамнезе), которые прошли в течение 8 недель после прекращения приема препарата. Однако общая частота повышения уровня печеночных ферментов была одинаковой в группах, принимавших атогепант и плацебо.

Описание отдельных нежелательных реакций

Увеличение концентрации печеночных ферментов

В плацебо-контролируемых исследованиях частота повышения уровня печеночных трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) была сходной у пациентов, получавших препарат КБЮЛИПТА (0,9 %), и пациентов, получавших плацебо (1,2 %). Отмечены случаи повышения уровня печеночных трансаминаз более чем в 3 раза выше ВГН, которые были временно связаны с приемом препарата КБЮЛИПТА; они были бессимптомными и разрешились в течение 8 недель после отмены приема препарата. В плацебо-контролируемых исследованиях не отмечено случаев тяжелого поражения печени или желтухи.

Снижение массы тела

В плацебо-контролируемых исследованиях доля пациентов, у которых наблюдалось снижение массы тела не менее чем на 7 % в любой точке, составила 2,5 % в группе плацебо, 3,8 % в группе приема препарата КБЮЛИПТА в дозе 10 мг один раз в сутки, 3,2 % в группе приема препарата КБЮЛИПТА в дозе 30 мг один раз в сутки, 5,3 % в группе приема препарата КБЮЛИПТА в дозе 30 мг два раза в сутки, 5,3 % в группе приема препарата КБЮЛИПТА в дозе 60 мг один раз в сутки и 6,8 % в группе приема препарата КБЮЛИПТА в дозе 60 мг два раза в сутки.

Опыт пострегистрационного применения

Во время пострегистрационного применения препарата КБЮЛИПТА были выявлены следующие нежелательные реакции. Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно из популяции неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с воздействием препарата.

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность (например, анафилаксия, одышка, сыпь, зуд, крапивница, отек лица).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Случаев передозировки препаратом КБЮЛИПТА не было зарегистрировано во время клинических исследований.

Лечение

Специфический антидот для атогепанта отсутствует. В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом, в том числе мониторинг жизненно важных показателей, и проведение симптоматической и поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; противомигренозные препараты;

антагонисты CGRP (пептид, кодируемый геном кальцитонина).
Код ATX: N02CD07

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Атогепант – это низкомолекулярный селективный антагонист рецепторов кальцитонин-ген-связанного пептида [CGRP] для перорального применения, который блокирует связывание CGRP с рецептором и подавляет функцию рецептора CGRP. CGRP – это нейропептид, связанный с патофизиологией мигрени. В тригеминоvascularной системе CGRP модулирует передачу ноцицептивных сигналов и воспаление, а также обладает вазодилатирующим эффектом.

В дозе, в 5 раз превышающей максимальную рекомендуемую суточную дозу, препарат КБЮЛИПТА не удлиняет интервал QT до клинически значимой степени.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность применения препарата КБЮЛИПТА оценивались в двух основных исследованиях. В исследование профилактического лечения эпизодической мигрени (ADVANCE) были включены пациенты с мигренью с аурой или без ауры, соответствующие диагностическим критериям Международной классификации головной боли (International Classification of Headache Disorders, ICHD) для эпизодической мигрени. В исследование профилактического лечения хронической мигрени (PROGRESS) были включены пациенты, которые соответствовали диагностическим критериям ICHD для хронической мигрени. В оба исследования не включали пациентов с инфарктом миокарда, инсультом или транзиторными ишемическими атаками, выявленными в течение 6 месяцев до скрининга.

Эпизодическая мигрень

Эффективность препарата КБЮЛИПТА для профилактического лечения эпизодической мигрени (4–14 дней с мигренью в месяц) оценивали в рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (ADVANCE). В общей сложности 458 пациентов были рандомизированы 1:1 для приема препарата КБЮЛИПТА в дозе 60 мг (n = 235) или плацебо (n = 223) один раз в сутки в течение 12 недель. Пациентам разрешалось использовать средства для лечения острой головной боли (т.е. триптаны, производные эрготамина, нестероидные противовоспалительные препараты [НПВС], парацетамол и опиоиды) при необходимости.

В общей сложности 88 % пациентов завершили 12-недельное двойное слепое исследование. Средний возраст пациентов составил 42 года (диапазон от 18 до 73 лет), из них 89 % женщин. Средняя частота мигрени исходно составляла около 8 дней с мигренью в месяц и была сходной в разных группах лечения.

Первичной конечной точкой эффективности было изменение относительно исходного уровня среднего количества дней с мигренью в течение месяца (ДММ) в течение 12-недельного периода терапии. Дополнительные конечные точки включали изменение относительно исходного уровня среднемесячного количества дней с головной болью, изменение относительно исходного уровня среднемесячного количества дней применения средств для лечения острой головной боли, долю пациентов, достигших снижения среднего количества ДММ по крайней мере на 50 % и 75 % относительно исходного уровня (среднее значение за 3 месяца), а также изменение относительно исходного уровня на 12 неделе общего балла индекса влияния головной боли (Headache index test 6, HIT-6) и балла по шкале опросника качества жизни пациента, связанного с ухудшением здоровья по причине приступов мигрени (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, MSQ v2.1), в области функциональной деятельности (Role Function-Restrictive domain score, RFR).

HIT-6 оценивает влияние головной боли на повседневную деятельность участников, включая работу, учебу, домашние дела и социальную активность. Снижение баллов

относительного исходного уровня свидетельствует об улучшении. Баллы по шкале RFR опросника MSQ v2.1 оценивают как часто мигрень влияет на функции, связанные с повседневной социальной и рабочей деятельностью. Увеличение баллов по этой шкале относительно исходного уровня свидетельствует об улучшении.

Пациенты, получавшие препарат КБЮЛИПТА в исследовании ADVANCE, достигли основные конечные точки эффективности и продемонстрировали статистически значимое уменьшение среднего количества ДММ по сравнению с плацебо (Таблица 3).

Таблица 3. Конечные точки эффективности в исследовании ADVANCE

	КБЮЛИПТА 60 мг (n = 226)	Плацебо (n = 216)
Среднемесячное количество дней с мигренью (ДММ) в течение 12 недель		
Исходный уровень	7,8	7,5
Среднее изменение относительно исходного уровня	-4,1	-2,5
Разница относительно плацебо	-1,7	
p	< 0,001	
Среднемесячное количество дней с головной болью в течение 12 недель		
Исходный уровень	9,0	8,5
Среднее изменение относительно исходного уровня	-4,2	-2,5
Разница относительно плацебо	-1,7	
p	< 0,001	
Среднемесячное количество дней применения средств для лечения острой головной боли в течение 12 недель		
Исходный уровень	6,9	6,5
Среднее изменение относительно исходного уровня	-3,8	-2,3
Разница относительно плацебо	-1,4	
p	< 0,001	
Пациенты, достигшие снижения среднего количества ДММ на ≥ 50 % относительно исходного уровня в течение 12 недель		
% Пациентов, ответивших на лечение	59	29
Разница относительно плацебо (%)	30	
p	< 0,001	
Пациенты, достигшие снижения среднего количества ДММ на ≥ 75 % относительно исходного уровня в течение 12 недель		
% Пациентов, ответивших на лечение	38	11
Разница относительно плацебо (%)	27	
p	< 0,001 ^a	
Баллы HIT-6^b на 12 неделе		
Исходный уровень	63,8	64,6
Среднее изменение относительно исходного уровня	-9,1	-5,2
Разница относительно плацебо	-3,9	
p	< 0,001 ^a	
Баллы по шкале RFR опросника MSQ v2.1^c на 12 неделе		
Исходный уровень	46,6	46,6
Среднее изменение относительно исходного уровня	31,0	20,0
Разница относительно плацебо	11,0	
p	< 0,001	

^aБез поправки на множественное сравнение.

^bОбщий балл индекса влияния головной боли.

^cБалл по шкале опросника, который измеряет качество жизни пациента, связанное с ухудшением здоровья по причине приступов мигрени (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, MSQ v2.1), в области функциональной деятельности (Role Function-Restrictive domain score, RFR).

Дополнительные предварительно определенные конечные точки включали оценку баллов по доменам опросника AIM-D (влияние мигрени на ежедневную активность) и MSQ (опросник по влиянию мигрени на качество жизни) v 2.1 по доменам RFR

(профилактика функциональной активности) и EF (эмоциональной активности). AIM-D оценивает трудности с выполнением повседневной активности (домен PDA) и ухудшение физического состояния (домен PI), вызванные мигренью. Уменьшение количества баллов относительно исходного уровня свидетельствует об улучшении. MSQ v2.1 оценивает, как мигрень мешает повседневной социальной и рабочей деятельности (домен RFP) и эмоции, связанные с мигренью (домен EF). Увеличение количества баллов обозначает уменьшения влияния мигрени на повседневную активность.

Среднее изменение относительно исходного уровня баллов по опроснику AIM-D PDA (плацебо: -6,1, 60 мг: -9,1) и PI (плацебо: -4,0, 60 мг: -6,4) продемонстрировало более значимое улучшение на фоне приема препарата КБЮЛИПТА в дозе 60 мг один раз в сутки в течение 12-недельного периода терапии. Изменения были статистически значимыми при поправке на множественное сравнение. На 12 неделе среднее изменение относительно исходного уровня баллов по шкале MSQ v2.1 RFP (плацебо: 16,9, 60 мг: 23,9) и EF (плацебо: 18,2, 60 мг: 28,8) продемонстрировало более значимое улучшение на фоне приема препарата КБЮЛИПТА в дозе 60 мг один раз в сутки (без поправки на множественное сравнение).

На Рисунке 1 показано изменение среднего количества ДММ относительно исходного уровня в исследовании ADVANCE. У пациентов, принимавших препарат КБЮЛИПТА в дозе 60 мг один раз в сутки, уменьшение среднего количества ДММ относительно исходного уровня за 12 недель терапии было статистически значимо более выраженным, чем у пациентов, получавших плацебо. В течение первого месяца лечения (начиная с первого дня после приема первой дозы) у пациентов, получавших препарат КБЮЛИПТА в дозе 60 мг один раз в сутки, наблюдалось большее снижение относительно исходного уровня среднего количества дней мигрени в неделю, чем у пациентов, получавших плацебо.

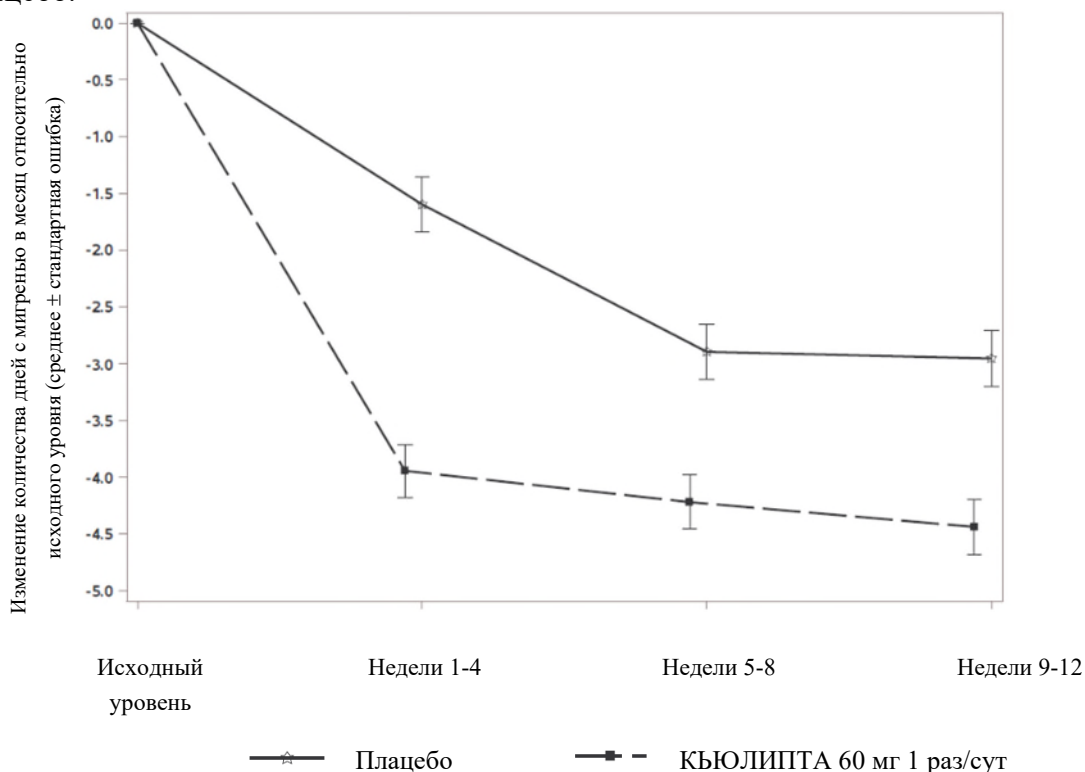


Рисунок 1. Динамика изменения среднего количества ДММ относительно исходного уровня у пациентов с эпизодической мигренью в исследовании ADVANCE

У пациентов, не принимавших один или несколько препаратов для профилактического лечения мигрени, разница в снижении среднего количества ДММ между препаратом КБЮЛИПТА в дозе 60 мг один раз в сутки и плацебо в течение 12-недельного периода лечения составила -2,2 (95 % доверительный интервал [ДИ]: -3,0, -1,3).

Доля пациентов, достигших снижения среднего количества ДММ на $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100 % относительно исходного уровня в течение 12 недель, была больше в группе приема препарата КБЮЛИПТА в дозе 60 мг один раз в сутки, чем в группе плацебо в каждом из 4-недельных интервалов (недели 1–4, 5–8 и 9–12), и процент пациентов, ответивших на лечение, на каждом этапе увеличивался с течением времени.

Таблица 4. Снижение среднего количества ДММ на $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100 % относительно исходного уровня в каждом из 4-недельных интервалов^a

	КБЮЛИПТА 60 мг (%)	Плацебо (%)
Пациенты, у которых показатель ДММ снизился на $\geq 50\%$		
Недели 1–4	59	27
Недели 5–8	66	46
Недели 9–12	71	44
Пациенты, у которых показатель ДММ снизился на $\geq 75\%$		
Недели 1–4	39	10
Недели 5–8	40	17
Недели 9–12	49	22
Пациенты, у которых показатель ДММ снизился на 100 %		
Недели 1–4	19	4
Недели 5–8	24	8
Недели 9–12	27	12

^a $p < 0,001$ для всех сравнений между препаратом КБЮЛИПТА 60 мг и плацебо (без поправки на множественное сравнение).

Долгосрочная эффективность

Эффективность сохранялась в течение одного года в открытом исследовании, в котором пациенты с эпизодической мигренью принимали препарат КБЮЛИПТА в дозе 60 мг один раз в сутки. При этом 68,4 % пациентов завершили период лечения. Снижение среднего наименьшего количества дней мигрени в первый месяц (недели 1–4) составило -3,8 дня и улучшилось до показателя -5,2 дня в последний месяц (недели 49–52). Приблизительно у 84 %, 70 % и 48 % пациентов среднее количество ДММ снизилось на $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100 % соответственно на 49–52 неделе.

Пациенты, у которых ранее проведенное лечение 2-4 классами пероральных профилактических препаратов оказалось неэффективным

В исследовании ELEVATE 315 взрослых пациентов с эпизодической мигренью, у которых ранее проведенное лечение 2-4 классами пероральных профилактических препаратов оказалось неэффективным (например, топирамат, трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы), по результатам оценки эффективности и/или переносимости были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения атогепанта в дозе 60 мг (N = 157) или плацебо (N = 158) в течение 12 недель. Результаты этого исследования соответствовали основным выводам предыдущих исследований эффективности при эпизодической мигрени и были статистически значимыми для первичных и вторичных конечных точек эффективности, включая несколько показателей исходов по сообщениям пациентов в отношении функционального статуса. Лечение атогепантом привело к сокращению среднего количества дней с мигренью в месяц на 4,3 дня по сравнению с 1,9 днями в группе плацебо ($p < 0,001$). 51,0 % (77/151) пациентов в группе атогепанта достигли по крайней мере 50 % снижения количества дней с мигренью в месяц по сравнению с 17,5 % (27/154) в группе плацебо (отношение шансов [95 % ДИ]: 5,15 [3,02, 8,79], $p < 0,001$).

Хроническая мигрень

Эффективность препарата КБЮЛИПТА для профилактического лечения хронической мигрени (≥ 15 дней с головной болью в месяц и ≥ 8 дней с мигренью в месяц) оценивали в рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PROGRESS. В общей сложности 521 пациент был рандомизирован 1:1 для приема препарата КБЮЛИПТА в дозе 60 мг ($n = 262$) или плацебо ($n = 259$) один раз в сутки в течение 12 недель. Подгруппе пациентов (11 %) было разрешено использовать один сопутствующий препарат для профилактического лечения мигрени (например, амитриптилин, пропранолол, топирамат). Пациентам разрешалось использовать средства для лечения острой головной боли (т. е. триптаны, производные эрготамина, НПВС, парацетамол и опиоиды) при необходимости. В исследование также были включены пациенты с острой головной болью, вызванной чрезмерным использованием лекарственных средств, и головной болью, вызванной чрезмерным использованием лекарственных средств.

В общей сложности 463 (89 %) пациента завершили 12-недельное двойное слепое исследование. Средний возраст пациентов составил 42 года (диапазон от 18 до 74 лет), из них 87 % женщин. Средняя частота мигрени исходно составляла около 19 дней с мигренью в месяц и была сходной в разных группах лечения.

Первичной конечной точкой эффективности было изменение относительно исходного уровня среднего количества ДММ в течение 12-недельного периода терапии. Дополнительные конечные точки включали изменение относительно исходного уровня среднемесячного количества дней с головной болью, изменение относительно исходного уровня среднемесячного количества дней применения средств для лечения острой головной боли, долю пациентов, достигших снижения среднего количества ДММ по крайней мере на 50 % и 75 % относительно исходного уровня (среднее значение за 3 месяца), а также изменение относительно исходного уровня на 12 неделе общего балла HIT-6 и балла по шкале опросника MSQ v2.1 RFR.

Основные результаты оценки эффективности препарата КБЮЛИПТА в исследовании PROGRESS представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Конечные точки эффективности в исследовании PROGRESS

	КБЮЛИПТА 60 мг (n = 257)	Плацебо (n = 249)
Среднемесячное количество дней с мигренью (ДММ) в течение 12 недель		
Исходный уровень	19,2	19,0
Среднее изменение относительно исходного уровня	-6,8	-5,1
Разница относительно плацебо	-1,7	
p	0,002	
Среднемесячное количество дней с головной болью в течение 12 недель		
Исходный уровень	21,5	21,4
Среднее изменение относительно исходного уровня	-6,9	-5,2
Разница относительно плацебо	-1,7	
p	0,002	
Среднемесячное количество дней применения средств для лечения острой головной боли в течение 12 недель		
Исходный уровень	15,5	15,3
Среднее изменение относительно исходного уровня	-6,2	-4,1
Разница относительно плацебо	-2,1	
p	0,002	
Пациенты, достигшие снижения среднего количества ДММ на ≥ 50 % относительно исходного уровня в течение 12 недель		
% Пациентов, ответивших на лечение	40	27
Разница относительно плацебо (%)	14	
p	0,002	

	КБЮЛИПТА 60 мг (n = 257)	Плацебо (n = 249)
Пациенты, достигшие снижения среднего количества ДММ на ≥ 75 % относительно исходного уровня в течение 12 недель		
% Пациентов, ответивших на лечение	18	6
Разница относительно плацебо (%)	13	
p	< 0,001 ^a	
Баллы HIT-6^b на 12 неделе		
Исходный уровень	64,4	63,8
Среднее изменение относительно исходного уровня	-7,8	-5,2
Разница относительно плацебо	-2,7	
p	< 0,001	
Баллы по шкале RFR опросника MSQ v2.1^c на 12 неделе		
Исходный уровень	43,3	44,1
Среднее изменение относительно исходного уровня	23,1	17,3
Разница относительно плацебо	5,8	
p	0,002	

^aБез поправки на множественное сравнение.

^bОбщий балл индекса влияния головной боли.

^cБалл по шкале опросника, который оценивает качество жизни пациента, связанное с ухудшением здоровья по причине приступов мигрени (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, MSQ v2.1), в области функциональной деятельности (Role Function-Restrictive domain score, RFR).

Дополнительные предварительно уточненные конечные точки включали баллы по доменам опросника MSQ v2.1 RFP и EF. Среднее изменение относительно исходного уровня баллов по MSQ v2.1 RFP (плацебо: 13,6, 60 мг: 19,9) и EF (плацебо: 15,7, 60 мг: 22,4) продемонстрировало более значимое улучшение на фоне приема препарата КБЮЛИПТА в дозе 60 мг один раз в сутки (без поправки на множественное сравнение). На Рисунке 2 показано изменение среднего количества ДММ относительно исходного уровня в исследовании PROGRESS. У пациентов, принимавших препарат КБЮЛИПТА в дозе 60 мг один раз в сутки, уменьшение среднего количества ДММ относительно исходного уровня за 12 недель терапии было статистически значимо более выраженным, чем у пациентов, получавших плацебо.

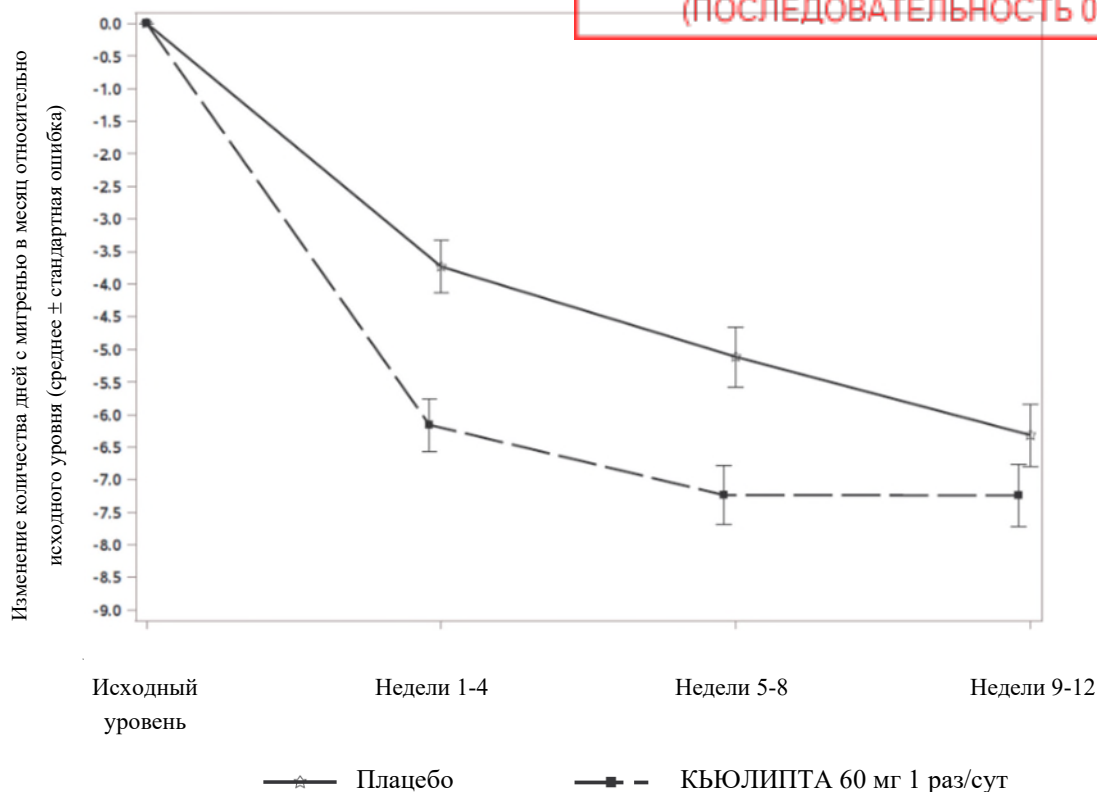


Рисунок 2. Динамика изменения среднего количества ДММ относительного исходного уровня у пациентов с хронической мигренью в исследовании PROGRESS

У пациентов, не принимавших один или несколько препаратов для профилактического лечения мигрени, разница в снижении среднего количества ДММ между препаратом КБЮЛИПТА в дозе 60 мг один раз в сутки и плацебо в течение 12-недельного периода лечения составила -1,5 (95 % ДИ: -3,3, 0,4). У пациентов, не принимавших два или более препаратов с различными механизмами действия для профилактического лечения мигрени, разница в снижении среднего количества ДММ составила -2,4 (95 % ДИ: -4,2, -0,6).

Доля пациентов, достигших снижения среднего количества ДММ на $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100 % относительно исходного уровня в течение 12 недель, была больше в группе приема препарата КБЮЛИПТА в дозе 60 мг один раз в сутки, чем в группе плацебо в каждом из 4-недельных интервалов (недели 1–4, 5–8 и 9–12), и процент пациентов, ответивших на лечение, на каждом этапе увеличивался с течением времени.

Таблица 6. Снижение среднего количества ДММ на $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100 % относительного исходного уровня в каждом из 4-недельных интервалов

	КБЮЛИПТА 60 мг (%)	Плацебо (%)
Пациенты, у которых показатель ДММ снизился на $\geq 50\%$		
Недели 1–4	39 ^a	18
Недели 5–8	43 ^a	31
Недели 9–12	44	38
Пациенты, у которых показатель ДММ снизился на $\geq 75\%$		
Недели 1–4	17 ^a	5
Недели 5–8	24 ^a	10
Недели 9–12	28 ^a	15
Пациенты, у которых показатель ДММ снизился на 100 %		
Недели 1–4	4 ^b	0

	КБЮЛИПТА 60 мг (%)	Плацебо (%)
Недели 5–8	6 ^a	< 1
Недели 9–12	7 ^b	3

^ap < 0,01 для всех сравнений между препаратом КБЮЛИПТА 60 мг и плацебо (без поправки на множественное сравнение).

^bp < 0,03 для всех сравнений между препаратом КБЮЛИПТА 60 мг и плацебо (без поправки на множественное сравнение).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь препарата КБЮЛИПТА, атогепант быстро всасывается, его концентрация в плазме крови превышает 14 нмоль/л (90% эффективная концентрация [ЕС₉₀] на модели вазодилатации сосудов кожи, вызванной капсаицином) в среднем через 0,5 часа, а медиана времени достижения максимальной концентрации (t_{max}) находится в диапазоне от 1 до 2 ч. На фоне приема препарата КБЮЛИПТА одновременно с пищей с высоким содержанием жиров не отмечено существенного влияния пищи на фармакокинетику атогепанта (значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» [AUC] и максимальной концентрации [C_{max}] снижались приблизительно на 18 % и 22 % соответственно; влияние на медиану t_{max} атогепанта в плазме крови отсутствовало). В клинических исследованиях эффективности препарат КБЮЛИПТА назначался без учета приема пищи.

Распределение

Связывание атогепанта с белками плазмы крови не зависело от концентрации в диапазоне от 0,1 до 10 мкмоль/л; несвязанная фракция атогепанта в плазме крови человека составляла около 4,7 %. Средний кажущийся объем распределения атогепанта после перорального применения (V_z/F) составляет около 292 л.

Биотрансформация

Атогепант в основном выводится путем метаболизма, преимущественно при участии CYP3A4. Неизмененный атогепант и его конъюгированный метаболит (глюкуронид, M23) были наиболее распространенными циркулирующими соединениями в плазме крови человека.

Исследования in vitro

Ферменты

В условиях *in vitro* атогепант не ингибирует изоферменты CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 в клинически значимых концентрациях. Атогепант также не ингибирует моноаминоксидазу типа А (MAO-A) или уридиндифосфатглюкуронилтрансферазу 1A1 (UGT1A1) в клинически значимых концентрациях. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий атогепанта через ингибирование изоферментов CYP, MAO-A или UGT1A1.

Атогепант не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 в клинически значимых концентрациях.

Транспортеры

Атогепант является субстратом Р-гликопротеина, белка устойчивости рака молочной железы (BCRP), OATP1B1, OATP1B3 и транспортера органических анионов типа 1 (OAT1). Рекомендуются коррекция дозы при одновременном применении препарата КБЮЛИПТА с сильными ингибиторами OATP на основании клинического исследования взаимодействия с сильным ингибитором OATP (см. раздел 4.2.).

При одновременном применении атогепанта с ингибиторами BCRP и/или P-гликопротеина не ожидается увеличения его системной экспозиции. Атогепант не является субстратом OAT3, транспортера органических катионов типа 2 (OCT2) или белка экстррузии лекарственных средств и токсинов типа 1 (MATE1).

Атогепант не является ингибитором P-гликопротеина, BCRP, OAT1, OAT3, контранспортирующего полипептида таурохолата натрия (NTCP), экспортирующей помпы желчных солей (BSEP) или белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP) типов 3 и 4 в клинически значимых концентрациях. Атогепант является слабым ингибитором OATP1B1, OATP1B3, OCT1 и MATE1. Клинических лекарственных взаимодействий атогепанта с этими транспортерами не ожидается.

Исследования in vivo

Ингибиторы CYP3A4

Одновременное применение препарата КБЮЛИПТА с итраконазолом, сильным ингибитором CYP3A4, приводило к значительному увеличению системной экспозиции атогепанта (увеличение C_{max} в 2,15 раза и AUC в 5,5 раза) у здоровых лиц (см. раздел 4.5.).

Моделирование с применением физиологически обоснованной фармакокинетической модели (ФОФМ) показало, что одновременное применение препарата КБЮЛИПТА с умеренными (например, циклоспорином, ципрофлоксацином, флуконазолом, флувоксамином, грейпфрутовым соком) или слабыми (например, циметидином, эзомепразолом) ингибиторами CYP3A4 приводит к увеличению AUC атогепанта в 1,7 и 1,1 раза соответственно. Изменения системной экспозиции атогепанта при одновременном применении с умеренными или слабыми ингибиторами CYP3A4, как ожидается, не будут клинически значимыми.

Индукторы CYP3A4

Одновременное применение препарата КБЮЛИПТА с рифампицином, сильным индуктором CYP3A4, приводило к уменьшению AUC атогепанта на 60 % и C_{max} на 30 % у здоровых лиц (см. раздел 4.5.). Специальные исследования лекарственного взаимодействия для оценки одновременного применения атогепанта с умеренными индукторами CYP3A4 не проводились. Умеренные индукторы CYP3A4 могут снижать системную экспозицию атогепанта (см. раздел 4.5.). Клинически значимого взаимодействия не наблюдалось при одновременном применении препарата КБЮЛИПТА и топирамата, слабого индуктора CYP3A4.

Ингибиторы BCRP/OATP/P-гликопротеина

Одновременное применение препарата КБЮЛИПТА с однократной дозой рифампицина, сильного ингибитора OATP, приводило к увеличению AUC атогепанта в 2,85 раза и C_{max} в 2,23 раза у здоровых лиц (см. раздел 4.5.).

Одновременное применение препарата КБЮЛИПТА с хинидином, ингибитором P-гликопротеина, приводило к увеличению AUC атогепанта на 26 % и C_{max} на 4 % у здоровых лиц. Изменения системной экспозиции атогепанта при одновременном применении с ингибиторами P-гликопротеина, как ожидается, не будут клинически значимыми.

Моделирование с применением ФОФМ показало, что одновременное применение препарата КБЮЛИПТА с ингибиторами BCRP приводит к увеличению системной экспозиции атогепанта в 1,2 раза. Ожидается, что это увеличение не будет клинически значимым.

Другие лекарственные взаимодействия

Одновременное применение препарата КБЮЛИПТА с компонентами пероральных контрацептивов этинилэстрадиолом и левоноргестрелом, фамотидином, эзомепразолом, ацетаминофеном, напроксеном, суматриптаном, топираматом или уброгепантом не приводило к значимым фармакокинетическим взаимодействиям ни для атогепанта, ни для одновременно принимаемых препаратов.

Элиминация

Период полувыведения ($t_{1/2}$) атогепанта составляет около 11 часов. Средний общий плазменный клиренс атогепанта после перорального применения (CL/F) составляет около 19 л/ч. После однократного приема 50 мг ^{14}C -атогепанта здоровыми мужчинами 42 % и 5 % принятой дозы выводилось в виде неизмененного атогепанта с калом и мочой соответственно.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика атогепанта пропорциональна дозе при однократном приеме в дозе до 300 мг. Атогепант не кумулируется при ежедневном приеме один раз в сутки.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Элиминация через почки играет незначительную роль в клиренсе атогепанта. По данным популяционной фармакокинетики и популяционного фармакокинетического анализа, отсутствуют существенные различия фармакокинетики атогепанта у пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (КК 30–89 мл/мин) и пациентов с нормальной функцией почек (КК > 90 мл/мин). Фармакокинетика атогепанта не исследовалась у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией хронической болезни почек (КК < 30 мл/мин), рекомендуемую дозу для таких пациентов см. в разделе 4.2.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким (класс А по классификации Чайлд-Пью), умеренным (класс В по классификации Чайлд-Пью) или тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) общая системная экспозиция атогепанта возрастала на 24 %, 15 % и 38 % соответственно. Однако экспозиция несвязанной фракции атогепанта была приблизительно в 3 раза выше у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Следует избегать применения препарата КБЮЛИПТА у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Популяционное фармакокинетическое моделирование предполагает отсутствие клинически значимых фармакокинетических различий между пожилыми и молодыми субъектами.

Женщины, кормящие грудью

Исследование, в котором принимали участие 12 здоровых, кормящих грудью женщин, однократно получивших атогепант в дозе 60 мг перорально в период от 1 до 6 месяцев после родов, показало, что максимальный уровень атогепанта в грудном молоке достигается через 1-3 часа после приема препарата. C_{max} и AUC атогепанта в грудном молоке были значительно ниже, примерно на 93 %, по сравнению с таковыми в плазме крови женщин. Средняя относительная доза для младенцев составляла приблизительно 0,19 % (диапазон от 0,06 до 0,33 %) от дозы с поправкой на вес матери при среднем соотношении грудного молока к плазме крови 0,08 (от 0,02 до 0,10). Суммарное количество атогепанта, выделившегося в грудное молоко в течение 24 часов, было минимальным и составило менее 0,01 мг.

Другие группы пациентов

По результатам популяционного фармакокинетического анализа пол, раса и масса тела не оказывали значительного влияния на фармакокинетику ($C_{\max}$ и AUC) атогепанта. Поэтому коррекции дозы на основании этих факторов не требуется.

Дети

Данные отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Атогепант перорально вводили мышам (в дозе 0, 5, 20 или 75 мг/кг/сут самцам; в дозе 0, 5, 30 или 160 мг/кг/сут самкам) и крысам (в дозе 0, 10, 20 или 100 мг/кг/сут самцам; в дозе 0, 25, 65 или 200 мг/кг/сут самкам) на протяжении 2 лет. Ни у одного из видов не обнаружено повышения частоты опухолевых поражений на фоне введения лекарственного средства. Системная экспозиция атогепанта в плазме крови при введении в максимальных дозах у мышей и крыс была приблизительно в 8 и 20–35 раз соответственно выше, чем у людей на фоне приема препарата в максимальной рекомендуемой дозе для человека (МРДЧ) 60 мг/сут.

Мутагенность

Атогепант не обладал генотоксическим действием в условиях *in vitro* (тест Эймса, тест на хромосомные aberrации [кластогенность] в клетках яичника китайского хомячка) и *in vivo* (микроядерный тест на крысах).

Влияние на фертильность

Пероральное введение атогепанта в дозе 0, 5, 20 или 125 мг/кг/сут самцам и самкам крыс до и во время периода спаривания и далее до 7 дня беременности (самкам) не оказывало неблагоприятного действия на фертильность или общую репродуктивную функцию. Системная экспозиция атогепанта в плазме крови (AUC) при введении в максимальной дозе была приблизительно в 15 раз выше, чем у людей на фоне приема препарата в МРДЧ.

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Пероральное введение атогепанта в дозе 0, 5, 15, 125 или 750 мг/кг/сут беременным крысам в период основного органогенеза приводило к снижению массы тела плода и увеличению частоты вариаций развития плода при двух наиболее высоких исследуемых дозах (125 и 750 мг/кг/сут), что было вызвано материнской токсичностью. При дозе, не оказывающей явного нежелательного действия на эмбриональное развитие (15 мг/кг/сут), системная экспозиция атогепанта в плазме крови (AUC) была приблизительно в 4 раза выше, чем у людей на фоне приема препарата в МРДЧ 60 мг/сут. Пероральное введение атогепанта в дозе 0, 30, 90 или 130 мг/кг/сут беременным кроликам в период основного органогенеза не оказывало неблагоприятного действия на эмбриональное развитие. Системная экспозиция атогепанта в плазме крови (AUC) при введении в максимальной дозе была приблизительно в 8 раз выше, чем у людей на фоне приема препарата в МРДЧ 60 мг/сут.

Пероральное введение атогепанта в дозе 0, 15, 45 или 125 мг/кг/сут крысам во время беременности и лактации не оказывало неблагоприятного действия на пре- и постнатальное развитие потомства. Системная экспозиция атогепанта в плазме крови (AUC) при введении в максимальной дозе была приблизительно в 15 раз выше, чем у людей на фоне приема препарата в МРДЧ 60 мг/сут.

У лактирующих крыс после перорального введения атогепанта уровень лекарственного средства в молоке приблизительно в 2 раза превышал его концентрацию в плазме крови.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Коповидон
D-альфа-токоферола макроглоу сукцинат
Маннитол
Целлюлоза микрокристаллическая
Натрия хлорид
Натрия кроскармеллоза
Кремния диоксид коллоидный
Натрия стеарилфумарат

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 25 °С. Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/политрифторхлорэтилена и алюминиевой фольги.

По 4 блистера вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в пачке картонной.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия, ООО «ЭббВи»
125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1
E-mail: russia.info@abbvie.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия, ООО «ЭббВи»
125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А»
Телефон: +7 495 258-42-77
E-mail: pv.russia.cis@abbvie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006822)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 09 сентября 2024.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата КБЮЛИПТА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>

CCDS 6.0