

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AQUIPTA 10 mg tabletki
AQUIPTA 60 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

AQUIPTA 10 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 10 mg atogepantu.

AQUIPTA 60 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 60 mg atogepantu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka 60 mg zawiera 31,5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

AQUIPTA 10 mg tabletki

Biała lub biaława, okrągła, obustronnie wypukła tabletka o średnicy 6 mm z wytłoczonym napisem „A” oraz „10” po jednej stronie.

AQUIPTA 60 mg tabletki

Biała lub biaława, owalna, obustronnie wypukła tabletka o wymiarach 16 mm x 9 mm z wytłoczonym napisem „A60” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy AQUIPTA jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 60 mg atogepantu przyjmowane raz na dobę.

Tabletki można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki należy ją przyjąć możliwie jak najszybciej. Jeśli od pory przyjęcia dawki minął cały dzień, zapomnianą dawkę należy pominąć i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Modyfikacje dawki

W Tabeli 1 przedstawiono modyfikacje dawki w przypadku równoczesnego stosowania określonych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Tabela 1: Modyfikacje dawki w związku z interakcjami z innymi produktami leczniczymi

Modyfikacje dawki	Zalecana dawka przyjmowana raz na dobę
Silne inhibitory enzymu CYP3A4	10 mg
Silne inhibitory transportera OATP	10 mg

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Wyniki populacyjnego modelowania parametrów farmakokinetycznych nie sugerują istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce pomiędzy osobami w podeszłym wieku a młodszymi pacjentami. Nie jest potrzebne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest zalecane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] 15–29 ml/min) oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) (CrCl <15 ml/min) zalecana dawka to 10 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów ze ESRD poddawanych okresowej dializoterapii produkt leczniczy AQUIPTA powinien być podawany po dializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Należy unikać stosowania atogepantu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności atogepantu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy AQUIPTA jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości. Nie wolno ich dzielić, rozkruszać ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie reakcje nadwrażliwości

Podczas stosowania produktu leczniczego AQUIPTA zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, duszność, wysypkę, świąd, pokrzywkę i obrzęk twarzy (patrz punkt 4.8). Większość najcięższych reakcji pojawiało się w ciągu 24 godzin od pierwszego zastosowania, jednak niektóre reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić kilka dni po podaniu. Należy poinformować pacjenta o objawach związanych z nadwrażliwością. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego AQUIPTA i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania atogepantu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy AQUIPTA 10 mg tabletki zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy AQUIPTA 60 mg tabletki zawiera 31,5 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 1,6% zalecanego przez WHO maksymalnego spożycia 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory enzymu CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, klarytromycyna, rytonawir) mogą znacznie zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na atogepant. Równoczesne podawanie atogepantu z itraconazolem skutkowało zwiększeniem ekspozycji (2,15-krotnym wzrostem wartości C_{max} i 5,5-krotnym wzrostem wartości AUC) na atogepant u zdrowych uczestników badania (patrz punkt 4.2). Nie oczekuje się, aby zmiany w ekspozycji na atogepant podczas równoczesnego podawania ze słabymi lub umiarkowanymi inhibitorami enzymu CYP3A4 miały istotne znaczenie kliniczne.

Inhibitory transporterów

Inhibitory polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP) (np. ryfampicyna, cyklosporyna, rytonawir) mogą znacznie zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na atogepant. Równoczesne podawanie atogepantu z pojedynczą dawką ryfampicyny skutkowało zwiększeniem ekspozycji (2,23-krotnym wzrostem wartości C_{max} i 2,85-krotnym wzrostem wartości AUC) na atogepant u zdrowych uczestników badania (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych

Równoczesne podawanie atogepantu z innymi produktami leczniczymi, takimi jak etynyloestradiol i lewonorgestrel (doustne środki antykoncepcyjne), paracetamol, naproksen, sumatryptan, lub ubrogepant nie skutkowało istotnymi interakcjami farmakokinetycznymi w odniesieniu do atogepantu ani równocześnie podawanych produktów leczniczych. Równoczesne stosowanie z famotydyną lub esomeprazolem nie powodowało istotnych klinicznie zmian ekspozycji na atogepant.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania atogepantu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania atogepantu w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Dane farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki wykazały minimalne przenikanie atogepantu do mleka ludzkiego (patrz punkt 5.2).

Nie ma danych odnośnie wpływu atogepantu na karmione piersią niemowlęta oraz wpływu atogepantu na produkcję mleka.

Należy rozważyć korzyści rozwojowe i zdrowotne wynikające z karmienia piersią wraz z kliniczną potrzebą matki do stosowania atogepantu oraz potencjalne działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią spowodowane przez atogepant lub chorobę matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu atogepantu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu leczenia atogepantem na płodność samic ani samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Atogepant nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów może jednak powodować senność. Pacjenci powinni zachować ostrożność przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn, dopóki nie uzyskają wystarczającej pewności, że atogepant nie wpływa niekorzystnie na ich sprawność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania oceniono w grupie 2657 pacjentów z migreną, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę atogepantu w ramach badań klinicznych. Spośród nich 1225 pacjentów otrzymywało atogepant przez co najmniej 6 miesięcy, a 826 chorych przez 12 miesięcy.

W trwających 12 tygodni badaniach z grupą kontrolną przyjmującą placebo, 678 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę 60 mg atogepantu podawaną raz na dobę, natomiast 663 pacjentów otrzymało placebo.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku były nudności (9%), zaparcia (8%) i zmęczenie/senność (5%). Większość działań miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Działaniem niepożądanym, które najczęściej prowadziło do przerwania leczenia, były nudności (0,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania, najczęściej występujące działania niepożądane przedstawiając jako pierwsze. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych

danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącego stopnia nasilenia.

Tabela 2. Działania niepożądane zidentyfikowane podczas stosowania atogepantu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, duszność, wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk twarzy)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, zaparcia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie/senność
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała*
	Niezbędnie często	Wzrost aktywności ALAT/AspAT**

* Definiowany w badaniach klinicznych jako obniżenie masy ciała o co najmniej 7% w którymkolwiek punkcie czasowym.

** W badaniach klinicznych obserwowano przypadki zwiększenia aktywności ALAT/AspAT (definiowanego jako ≥ 3 -krotność górnej granicy normy, GGN) czasowo związanego ze stosowaniem atogepantu, w tym w wywiadzie przypadki samoistnego ustąpienia objawów w ciągu 8 tygodni po odstawieniu produktu leczniczego. Jednak ogólna częstość zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych była podobna w grupach otrzymujących atogepant i placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych atogepant podawano w pojedynczych dawkach do maksymalnie 300 mg oraz w postaci dawek wielokrotnych wynoszących do 170 mg raz na dobę. Działania niepożądane były porównywalne do obserwowanych podczas stosowania niższych dawek i nie stwierdzono swoistych działań toksycznych. Nie jest znane antidotum w razie przedawkowania atogepantu. Leczenie przedawkowania powinno obejmować ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie parametrów życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakokinetyczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, antagoniści peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP), kod ATC: N02CD07

Mechanizm działania

Niekliniczne badania wiązania z receptorami i badania czynnościowe *in vitro* wskazują na udział więcej niż jednego typu receptorów w działaniach farmakologicznych atogepantu. Atogepant wykazuje powinowactwo do kilku receptorów z rodziny receptorów kalcytoniny/CGRP. Ze względu na istotne klinicznie stężenie atogepantu w wolnym osoczu ($C_{max} > 20$ nM dla dawki 60 mg) oraz fakt, że uważa się, że receptory CGRP i amyliny-1 biorą udział w patofizjologii migreny, hamujące działanie atogepantu na te receptory (wartość K_i odpowiednio 26 pM i 2,4 nM) może mieć znaczenie

kliniczne. Dokładny mechanizm działania atogepantu w profilaktyce migreny pozostaje jednak do ustalenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie atogepantu oceniono pod kątem profilaktyki migreny w dwóch kluczowych badaniach dotyczących spektrum migreny przewlekłej i epizodycznej. Do badania dotyczącego migreny epizodycznej (ADVANCE) włączono pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne migreny z aurą i bez aury według Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. *International Classification of Headache Disorders*, ICHD). W badaniu dotyczącym migreny przewlekłej (PROGRESS) wzięli również udział pacjenci spełniający kryteria migreny przewlekłej według ICHD. Z udziału w obu badaniach wykluczano pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, udarem mózgu lub przemijającym epizodem niedokrwiennym w okresie sześciu miesięcy poprzedzających badania przesiewowe.

Migrena epizodyczna

Stosowanie atogepantu w profilaktyce migreny epizodycznej (od 4 do 14 dni z migreną w miesiącu) oceniono w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby oraz placebo w grupie kontrolnej (ADVANCE). Pacjentów zrandomizowano do grupy AQUIPTA w dawce 60 mg (N = 235) lub do grupy placebo (N = 223). Otrzymywali produkt leczniczy raz na dobę przez 12 tygodni. Pacjenci mogli przyjmować leki doraźne stosowane w leczeniu bólu głowy (tj. tryptany, pochodne ergotaminy, NLPZ, paracetamol i opioidy), zależnie od potrzeb. Niedozwolone było jednak jednoczesne stosowanie produktu leczniczego działającego na szlak CGRP ani w doraźnym, ani w zapobiegawczym leczeniu migreny.

Łącznie 88% pacjentów ukończyło trwający 12 tygodni okres badania prowadzony metodą podwójnie ślepej próby. Średni wiek pacjentów wynosił 42 lata (zakres: od 18 do 73 lat), 4% chorych było w wieku 65 lat lub starszych, 89% stanowiły kobiety, a 83% — osoby rasy białej. Średnia częstość występowania migreny w punkcie początkowym wynosiła około 8 dni z migreną w miesiącu i była zbliżona w obu grupach terapeutycznych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności była zmiana względem punktu początkowego średniej liczby dni z migreną w miesiącu (ang. *mean monthly migraine days*, MMD) w trakcie trwającego 12 tygodni okresu leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe, w odniesieniu do których zastosowano korektę w celu uwzględnienia pomiarów wielokrotnych, obejmowały zmianę względem punktu początkowego średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu, zmianę względem punktu początkowego średniej liczby dni stosowania leków doraźnych w miesiącu, odsetek pacjentów, u których doszło do zmniejszenia o co najmniej 50% względem punktu początkowego średniej liczby MMD (średnia z okresu 3 miesięcy) oraz kilka pomiarów wyników zgłoszonych przez pacjentów w ramach oceny funkcjonowania. W badaniu ADVANCE wykazano istotne statystycznie wyniki na korzyść produktu leczniczego AQUIPTA w porównaniu z placebo w odniesieniu do pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, co podsumowano w Tabeli 3.

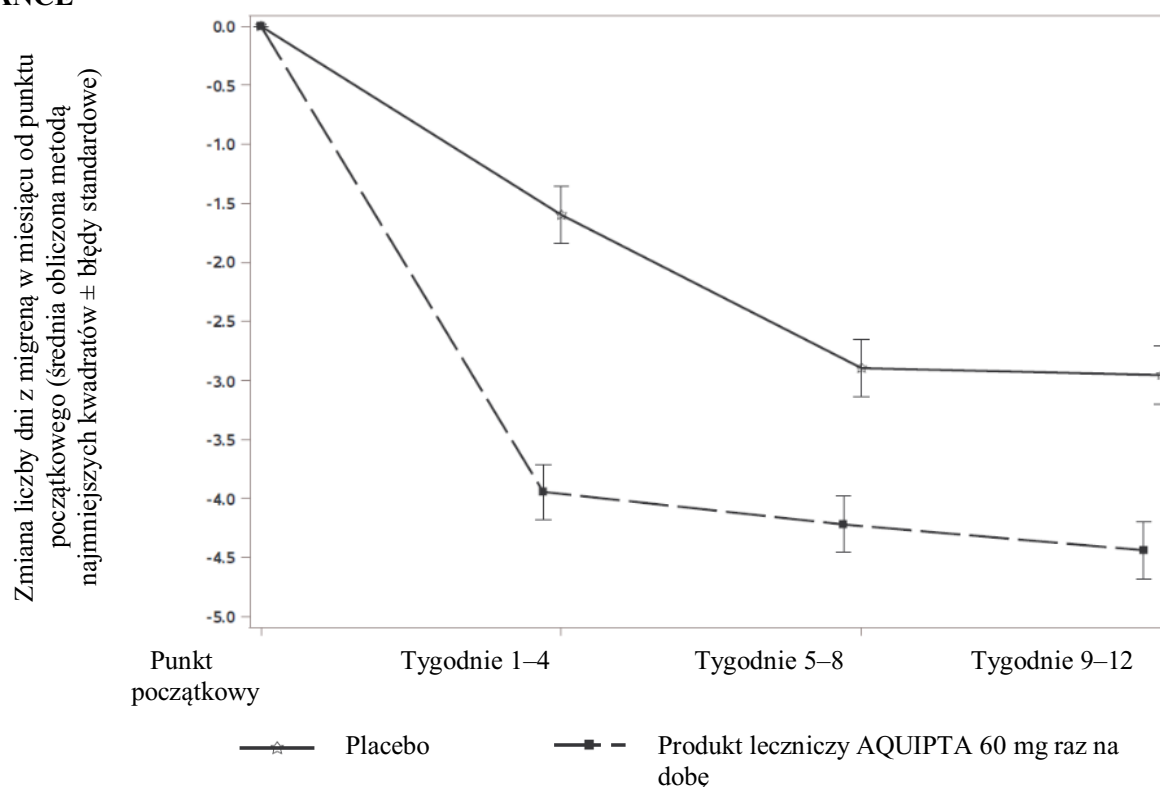
Tabela 3: Punkty końcowe w ocenie skuteczności w badaniu ADVANCE

	AQUIPTA 60 mg N = 226	Placebo N = 216
Liczba dni z migreną w miesiącu (MMD) w okresie 12 tygodni		
Punkt początkowy	7,8	7,5
Średnia zmiana względem punktu początkowego	-4,1	-2,5
Różnica względem placebo	-1,7	
Wartość <i>p</i>	<0,001	
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu w okresie 12 tygodni		
Punkt początkowy	9,0	8,5
Średnia zmiana względem punktu początkowego	-4,2	-2,5
Różnica względem placebo	-1,7	
Wartość <i>p</i>	<0,001	

	AQUIPTA 60 mg N = 226	Placebo N = 216
Liczba dni stosowania leków doraźnych w miesiącu w okresie 12 tygodni		
Punkt początkowy	6,9	6,5
Średnia zmiana względem punktu początkowego	-3,8	-2,3
Różnica względem placebo	-1,4	
Wartość <i>p</i>	<0,001	
Pacjenci uzyskujący odpowiedź w postaci zmniejszenia liczby MMD o $\geq 50\%$ w okresie 12 tygodni		
Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie	59	29
Iloraz szans (95% CI)	3,55 (2,39; 5,28)	
Wartość <i>p</i>	<0,001	

Na Rycinie 1. przedstawiono średnią zmianę MMD względem punktu początkowego w badaniu ADVANCE. W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym AQUIPTA w dawce 60 mg raz na dobę doszło do większego, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo, średniego zmniejszenia liczby MMD względem punktu początkowego w trakcie trwającego 12 tygodni okresu leczenia. Stosowanie produktu leczniczego AQUIPTA w dawce 60 mg raz na dobę skutkowało istotnym zmniejszeniem, względem punktu początkowego w porównaniu z podawaniem placebo, średniej liczby dni z migreną w miesiącu w pierwszych 4 tygodniach.

Rycina 1: Zmiana względem punktu początkowego liczby dni z migreną w miesiącu w badaniu ADVANCE



Skuteczność długoterminowa

Skuteczność została utrzymana przez maksymalnie jeden rok w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, w ramach którego 546 pacjentów z migreną epizodyczną zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt leczniczy AQUIPTA w dawce 60 mg raz na dobę. Okres leczenia ukończyło 68% (373/546) pacjentów. Zmniejszenie obliczonej metodą najmniejszych kwadratów średniej liczby dni z migreną w miesiącu w pierwszym miesiącu (tygodnie 1–4) wyniosło -3,8 dnia i uległo dalszej poprawie do średniego zmniejszenia o -5,2 dnia (obliczonego metodą najmniejszych kwadratów) w ostatnim miesiącu (tygodnie 49–52). Około 84%, 70% i 48% pacjentów zgłosiło zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o odpowiednio $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% w tygodniach 49–52.

Pacjenci z uprzednim niepowodzeniem od 2 do 4 klas profilaktycznych terapii doustnych

W badaniu ELEVATE 315 dorosłych pacjentów z migreną epizodyczną, u których uprzednio stwierdzono na podstawie skuteczności i (lub) tolerancji niepowodzenie od 2 do 4 klas profilaktycznych terapii doustnych (np. topiramatu, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki beta-adrenolityczne), zrandomizowano w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej przez 12 tygodni atogepant w dawce 60 mg (N = 157) lub do grupy placebo (N = 158). Wyniki w tym badaniu były zgodne z głównymi ustaleniami poprzednich badań skuteczności leczenia migreny epizodycznej i statystycznie istotne dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, w tym kilku zgłaszanych przez pacjentów miar wyników w ramach oceny funkcjonowania.

Leczenie atogepantem doprowadziło do zmniejszenia średniej liczby MMD o 4,2 dnia w porównaniu do 1,9 dnia w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$). U 50,6% (78/154) pacjentów w grupie otrzymującej atogepant uzyskano co najmniej 50% zmniejszenie średniej liczby MMD względem wartości wyjściowych w porównaniu do 18,1% (28/155) w grupie otrzymującej placebo (iloraz szans [95% CI]: 4,82 [2,85; 8,14]; $p < 0,001$).

Migrena przewlekła

Stosowanie atogepantu w profilaktyce migreny przewlekłej (co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu i co najmniej 8 dni z migreną) oceniono w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby oraz placebo w grupie kontrolnej (PROGRESS). Pacjentów randomizowano do grupy AQUIPTA w dawce 60 mg (N = 262) lub do grupy placebo (N = 259) raz na dobę przez 12 tygodni. W podgrupie pacjentów (11%) dozwolone było równoczesne stosowanie jednego produktu leczniczego wykorzystywanego w profilaktyce migreny (np. amitryptyliny, propranololu, topiramatu). Pacjenci mogli przyjmować leki doraźne stosowane w leczeniu bólu głowy (tj. tryptany, pochodne ergotaminy, NLPZ, paracetamol i opioidy) zależnie od potrzeb. Do badania włączono również pacjentów nadużywających leków doraźnych oraz z bólami głowy z nadużywania leków. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego działającego na szlak CGRP nie było dozwolone ani w doraźnym, ani w zapobiegawczym leczeniu migreny.

Łącznie 463 (89%) pacjentów ukończyło trwający 12 tygodni okres badania prowadzony metodą podwójnie ślepej próby. Średni wiek pacjentów wynosił 42 lata (zakres: od 18 do 74 lat), 3% chorych było w wieku 65 lat lub starszych, 87% stanowiły kobiety, a 59% — osoby rasy białej. Średnia częstość występowania migreny w punkcie początkowym wynosiła około 19 dni z migreną w miesiącu i była zbliżona w obu grupach terapeutycznych.

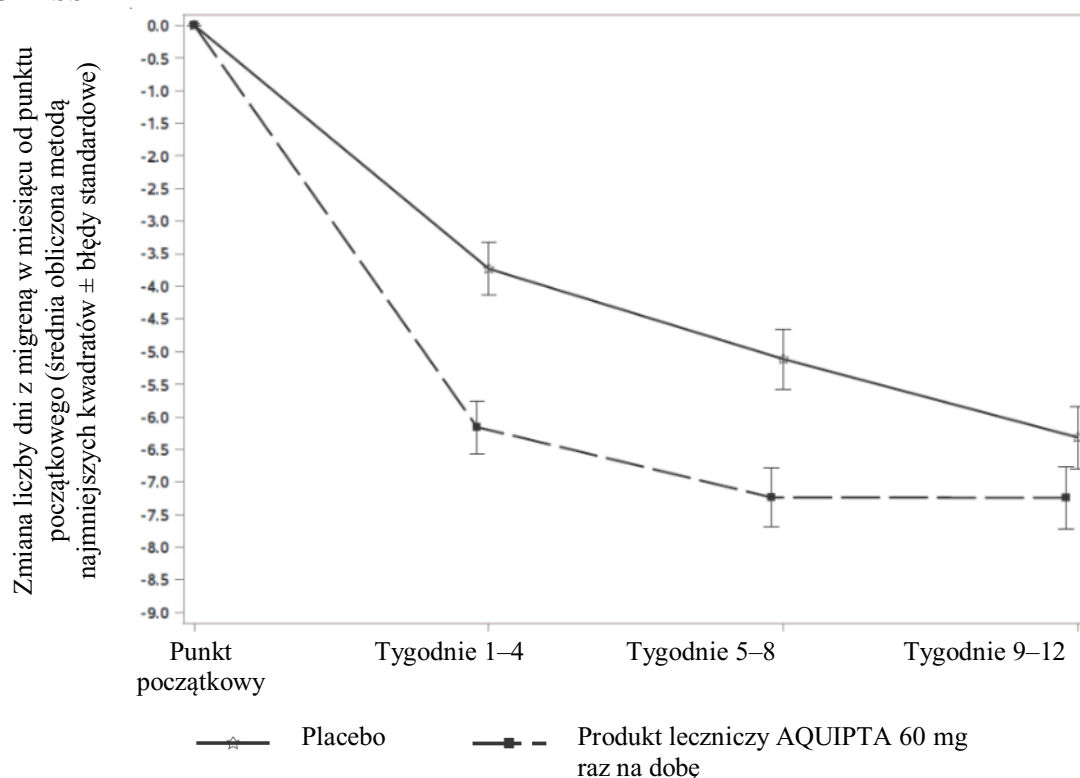
Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności była zmiana względem punktu początkowego średniej liczby MMD w trakcie trwającego 12 tygodni okresu leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe, w odniesieniu, do których zastosowano korektę w celu uwzględnienia pomiarów wielokrotnych, obejmowały zmianę względem punktu początkowego średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu, zmianę względem punktu początkowego średniej liczby dni stosowania leków doraźnych w miesiącu, odsetek pacjentów, u których doszło do zmniejszenia o co najmniej 50% względem punktu początkowego średniej liczby MMD (średnia z okresu 3 miesięcy), oraz kilka pomiarów wyników zgłoszonych przez pacjentów w ramach oceny funkcjonowania. W badaniu PROGRESS wykazano istotne statystycznie wyniki na korzyść produktu leczniczego AQUIPTA w porównaniu z placebo w odniesieniu do pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, co podsumowano w Tabeli 4.

Tabela 4: Punkty końcowe w ocenie skuteczności w badaniu PROGRESS

	AQUIPTA 60 mg N = 257	Placebo N = 249
Liczba dni z migreną w miesiącu (MMD) w okresie 12 tygodni		
Punkt początkowy	19,2	19,0
Średnia zmiana względem punktu początkowego	-6,8	-5,1
Różnica względem placebo	-1,7	
Wartość <i>p</i>	0,002	
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu w okresie 12 tygodni		
Punkt początkowy	21,5	21,4
Średnia zmiana względem punktu początkowego	-6,9	-5,2
Różnica względem placebo	-1,7	
Wartość <i>p</i>	0,002	
Liczba dni stosowania leków doraźnych w miesiącu w okresie 12 tygodni		
Punkt początkowy	15,5	15,3
Średnia zmiana względem punktu początkowego	-6,2	-4,1
Różnica względem placebo	-2,1	
Wartość <i>p</i>	0,002	
Pacjenci uzyskujący odpowiedź w postaci zmniejszenia liczby MMD o $\geq 50\%$ w okresie 12 tygodni		
Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie	40	27
Iloraz szans (95% CI)	1,90 (1,29; 2,79)	
Wartość <i>p</i>	0,002	

Na Rycinie 2. przedstawiono średnią zmianę liczby MMD względem punktu początkowego w badaniu PROGRESS. W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym AQUIPTA w dawce 60 mg raz na dobę doszło do większego, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo, średniego zmniejszenia liczby MMD względem punktu początkowego w trakcie trwającego 12 tygodni okresu leczenia.

Rycina 2: Zmiana względem punktu początkowego liczby dni z migreną w miesiącu w badaniu PROGRESS



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego AQUIPTA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w profilaktyce migrenowych bólów głowy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym atogepant jest wchłaniany i osiąga szczytowe stężenia w osoczu po około 1–2 godzinach. Po podaniu doustnym raz na dobę atogepant wykazuje proporcjonalną do dawki farmakokinetykę do dawki 170 mg (około 3-krotnie większej od najwyższej zalecanej dawki) bez akumulacji.

Wpływ posiłków

Po podaniu atogepantu podczas posiłku bogatego w tłuszcze wartości AUC i C_{max} uległy obniżeniu o odpowiednio około 18% i 22% bez wpływu na medianę czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia atogepantu w osoczu. W badaniach klinicznych dotyczących skuteczności atogepant podawano niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Wiązanie atogepantu z białkami osocza nie było zależne od stężenia w zakresie stężeń 0,1–10 μM ; frakcja niezwiązanego atogepantu w ludzkim osoczu wyniosła około 4,7%. Średnia pozorna objętość dystrybucji atogepantu (V_z/F) po podaniu doustnym wynosi około 292 l.

Metabolizm

Atogepant jest eliminowany w drodze metabolizmu, głównie przy udziale enzymu CYP3A4. Najpowszechniejszymi składnikami krążącymi w ludzkim osoczu był związek macierzysty (atogepant) oraz metabolit w postaci koniugatu glukuronidowego (M23).

Induktory enzymu CYP3A4

Jednoczesne podawanie atogepantu z ryfampicyną w stanie stacjonarnym, silnym induktorem CYP3A4, powodowało istotne zmniejszenie ekspozycji na atogepant (C_{max} o 30% i AUC o 60%) u zdrowych osób.

Jednoczesne podawanie atogepantu z topiramatem w stanie stacjonarnym, łagodnym induktorem CYP3A4, powodowało zmniejszenie ekspozycji (C_{max} o 24% i AUC o 25%) na atogepant.

W warunkach *in vitro* atogepant nie jest inhibitorem enzymów CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, MAO-A ani UGT1A1 w stężeniach istotnych klinicznie. Atogepant nie jest również induktorem enzymów CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4 w stężeniach istotnych klinicznie.

Eliminacja

Okres półtrwania atogepantu w fazie eliminacji wynosi około 11 godzin. Średni pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) atogepantu wynosi około 19 l/h. Po podaniu doustnym zdrowym mężczyznom dawki pojedynczej 50 mg atogepantu znakowanego izotopem ¹⁴C 42% i 5% dawki zostało odzyskane w postaci niezmienionego atogepantu w, odpowiednio, kale i moczu.

Transportery

Atogepant jest substratem P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i OAT1. Na podstawie badania klinicznego dotyczącego interakcji z silnym inhibitorem transportera OATP zaleca się dostosowanie dawki w sytuacji równoczesnego podawania z silnymi inhibitorami OATP. Atogepant nie jest substratem OAT3, OCT2 ani MATE1.

Atogepant nie jest inhibitorem P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, NTCP, BSEP, MRP3 ani MRP4 w stężeniach istotnych klinicznie. Atogepant jest słabym inhibitorem OATP1B1, OATP1B3, OCT1 i MATE1, ale nie oczekuje się interakcji istotnych klinicznie.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nerkowa droga eliminacji odgrywa niewielką rolę w usuwaniu atogepantu. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce atogepantu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 30–89 ml/min) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (CrCl ≥90 ml/min). Ponieważ nie przeprowadzono oceny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, CrCl <30 ml/min), u tych pacjentów zaleca się stosowanie atogepantu w dawce 10 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi (klasy A w skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasy B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasy C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby całkowita ekspozycja na atogepant uległa zwiększeniu o odpowiednio 24%, 15% i 38%. Ekspozycja na niezwiązany atogepant była jednak około 3-krotnie wyższa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy unikać stosowania produktu leczniczego AQUIPTA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Przenikanie do mleka ludzkiego

W badaniu z udziałem 12 zdrowych kobiet karmiących piersią, którym podano pojedynczą, doustną dawkę atogepantu 60 mg między 1 a 6 miesiącem po porodzie, najwyższe stężenie atogepantu w mleku matki wystąpiło między 1 a 3 godziną po podaniu. C_{max} i AUC atogepantu w mleku matki były znacznie niższe, o około 93%, w porównaniu z osoczem kobiet. Średnia względna dawka dla niemowląt wynosiła około 0,19% (zakres od 0,06 do 0,33%) dawki dostosowanej do masy ciała matki przy średnim stosunku mleka do osocza wynoszącym 0,08 (od 0,02 do 0,10). Łączna ilość atogepantu przenikniętego do mleka matki w ciągu 24 godzin była minimalna i wynosiła mniej niż 0,01 mg.

Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej nie stwierdzono istotnego wpływu płci, rasy ani masy ciała na farmakokinetykę (C_{max} i AUC) atogepantu. Z tego powodu nie jest wymagane dostosowanie dawki w oparciu o te czynniki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Pomimo znacznych różnic międzygatunkowych w powinowactwie atogepantu do receptora CGRP, dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, fototoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Wpływ na płodność

Doustne podawanie atogepantu samcom i samicom szczura przed parzeniem się i w trakcie krycia oraz kontynuacja jego podawania samicom szczura do siódmego dnia ciąży nie miały niekorzystnego wpływu na płodność ani sprawność reprodukcyjną. Ekspozycja w osoczu (AUC) jest do około 15-razy większa niż u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dla ludzi dawki (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD).

Badania toksykologiczne dotyczące wpływu na reprodukcję i rozwój

Doustne podawanie atogepantu ciężarnym samicom szczura i królika w okresie organogenezy skutkowało zmniejszeniem masy płodu u szczurów oraz zwiększeniem liczby zmian trzewnych i szkieletowych płodu przy dawkach związanych z minimalną toksycznością dla matki. Po podaniu dawki niewykazującej niekorzystnego wpływu na rozwój zarodka i płodu (15 mg/kg mc./dobę) ekspozycja w osoczu (AUC) stanowiła u szczurów w przybliżeniu 4-krotność, a u królików 3-krotność ekspozycji u ludzi przy MRHD wynoszącej 60 mg na dobę.

Doustne podawanie atogepantu samicom szczura w okresie ciąży i laktacji powodowało nieszkodliwe ale znaczące zmniejszenie masy ciała potomstwa, co utrzymywało się do wieku dorosłego. Ekspozycja w osoczu (AUC) przy dawce niewykazującej niekorzystnego wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy stanowiła w przybliżeniu 5-krotność ekspozycji u ludzi przy MRHD. U samic szczura w okresie laktacji doustne podawanie atogepantu skutkowało stężeniem atogepantu w mleku około 2-krotnie wyższym niż obserwowane w osoczu tych samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopolimer poliwinylpirolidonu-octanu winylu
Bursztynian glikolu polietylenowego witaminy E
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu chlorek

Kroskarmelozy sól sodowa
Krzemu dwutlenek koloidalny
Sodu stearylofumarany

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

AQUIPTA 10 mg tabletki

Blistry z folii aluminiowej oraz PVC/PE/PCTFE, każdy zawierający 7 tabletek, w opakowaniach zawierających 28 lub 98 tabletek.

AQUIPTA 60 mg tabletki

Blistry z folii aluminiowej oraz PVC/PE/PCTFE, każdy zawierający 7 tabletek, w opakowaniach zawierających 28 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1750/001
EU/1/23/1750/002
EU/1/23/1750/003
EU/1/23/1750/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 sierpnia 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.