

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VYDURA 75 mg liofilizzato orale


2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun liofilizzato orale contiene rimegepant solfato, equivalente a 75 mg di rimegepant.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato orale

Il liofilizzato orale è di colore da bianco a biancastro, circolare, con un diametro di 14 mm e con impresso il simbolo .

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VYDURA è indicato per

- il trattamento acuto di emicrania con o senza aura negli adulti;
- il trattamento preventivo di emicrania episodica negli adulti che hanno almeno 4 attacchi di emicrania al mese.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento acuto di emicrania

La dose raccomandata è di 75 mg di rimegepant al bisogno, una volta al giorno.

Profilassi di emicrania

La dose raccomandata è di 75 mg di rimegepant a giorni alterni.

La dose massima giornaliera è di 75 mg di rimegepant.

VYDURA può essere assunto con o senza cibo.

Medicinali concomitanti

L'assunzione di un'altra dose di rimegepant deve essere evitata per 48 ore in caso di somministrazione concomitante di moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Anziani (età ≥ 65 anni)

L'esperienza con rimegepant in pazienti di età ≥ 65 anni è limitata. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in quanto la farmacocinetica di rimegepant non è influenzata dall'età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. La compromissione renale severa ha determinato un aumento > 2 volte dell'AUC non legata, ma meno del 50% dell'AUC totale (vedere paragrafo 5.2). Prestare cautela durante l'uso frequente in pazienti con compromissione renale severa. Rimegepant non è stato studiato in pazienti con malattia renale in stadio terminale e in pazienti in dialisi. L'uso di rimegepant in pazienti con malattia renale in stadio terminale (CLcr < 15 mL/min) deve essere evitato.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B). Le concentrazioni plasmatiche (AUC non legata) di rimegepant sono state significativamente superiori in soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) (vedere paragrafo 5.2). L'uso di rimegepant in pazienti con compromissione epatica severa deve essere evitato.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di VYDURA nei pazienti pediatrici (< 18 anni di età) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

VYDURA è per uso orale.

Il liofilizzato orale deve essere posizionato sulla lingua o sotto la lingua. Si scioglierà in bocca e sarà possibile assumerlo senza liquidi.

I pazienti devono essere informati di aprire il blister con le mani asciutte e di fare riferimento al foglio illustrativo per le istruzioni complete.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni da ipersensibilità, incluse dispnea ed eruzione cutanea, si sono verificate in meno dell'1% dei pazienti trattati con rimegepant in studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Reazioni da ipersensibilità, inclusa ipersensibilità grave, possono verificarsi dopo giorni dalla somministrazione. Se si verifica una reazione da ipersensibilità, è necessario interrompere rimegepant e iniziare una terapia adeguata.

VYDURA non è raccomandato:

- in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2);
- in pazienti con malattia renale in stadio terminale (CLcr < 15 mL/min) (vedere paragrafo 4.2);
- per l'uso concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5);
- per l'uso concomitante con potenti o moderati induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Cefalea causata da uso eccessivo di farmaci

L'uso eccessivo di qualsiasi tipo di medicinale per la cefalea può aggravare tale condizione. Se si riscontra o si sospetta questa situazione, si deve ottenere una consulenza medica e si deve interrompere il trattamento. La diagnosi di cefalea causata da uso eccessivo di farmaci deve essere sospettata in

pazienti con cefalee frequenti o giornaliere nonostante l'uso o per via dell'uso regolare di medicinali per la cefalea acuta.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Rimegepant è un substrato del CYP3A4, della glicoproteina P (P-gp) e del trasportatore di efflusso BCRP (*Breast Cancer Resistant Protein* - proteina di resistenza del cancro al seno) (vedere paragrafo 5.2).

Inibitori del CYP3A4

Gli inibitori del CYP3A4 aumentano le concentrazioni plasmatiche di rimegepant. La somministrazione concomitante di rimegepant e potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio claritromicina, itraconazolo, ritonavir) non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione concomitante di rimegepant con itraconazolo ha portato a un aumento significativo dell'esposizione di rimegepant (AUC di 4 volte e C_{max} di 1,5 volte).

La somministrazione concomitante di rimegepant con medicinali che inibiscono moderatamente il CYP3A4 (ad esempio diltiazem, eritromicina, fluconazolo) può aumentare l'esposizione a rimegepant. La somministrazione concomitante di rimegepant con fluconazolo ha portato a un aumento dell'esposizione di rimegepant (AUC di 1,8 volte) senza effetti rilevanti sulla C_{max} . L'assunzione di un'ulteriore dose di rimegepant deve essere evitata per 48 ore in caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A4 (ad esempio fluconazolo) (vedere paragrafo 4.2).

Induttori del CYP3A4

Gli induttori del CYP3A4 diminuiscono le concentrazioni plasmatiche di rimegepant. La somministrazione concomitante di VYDURA con induttori del CYP3A4 potenti (ad esempio fenobarbital, rifampicina, erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) o moderati (ad esempio bosentan, efavirenz, modafinil) non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). È possibile che l'effetto di induzione del CYP3A4 duri fino a 2 settimane dopo l'interruzione dell'induttore del CYP3A4 potente o moderato. La somministrazione concomitante di rimegepant e rifampicina ha determinato una riduzione significativa (AUC ridotta dell'80% e C_{max} del 64%) dell'esposizione di rimegepant, con possibile perdita di efficacia.

Inibitori solo di P-gp e BCRP

È possibile che gli inibitori di P-gp e del trasportatore di efflusso di BCRP aumentino le concentrazioni plasmatiche di rimegepant. L'assunzione di un'altra dose di VYDURA deve essere evitata per 48 ore in caso di somministrazione concomitante di potenti inibitori di P-gp (ad esempio ciclosporina, verapamil, chinidina). La somministrazione concomitante di rimegepant e ciclosporina (un potente inibitore di P-gp e BCRP) o chinidina (un inibitore selettivo di P-gp) ha portato a un aumento significativo di analoga entità dell'esposizione a rimegepant (AUC e C_{max} > 50%, ma meno di due volte).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'utilizzo di rimegepant in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato che rimegepant non ha effetti embriocidi e non è stato osservato potenziale teratogeno a esposizioni clinicamente rilevanti. Effetti avversi sullo sviluppo embrionico (riduzione del peso corporeo del feto e aumento delle modificazioni scheletriche nei ratti) sono stati osservati solo a livelli di esposizione associati a tossicità materna (circa 200 volte superiore rispetto all'esposizione clinica) in seguito alla somministrazione di rimegepant durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di VYDURA durante la gravidanza.

Allattamento

In uno studio monocentrico su 12 donne in fase di allattamento con latte materno e trattate con una dose singola di rimegepant 75 mg, sono state rilevate concentrazioni minime di rimegepant nel latte materno. La percentuale relativa di una dose materna stimata in grado di raggiungere il lattante è inferiore all'1%. Non ci sono dati relativi agli effetti sulla produzione di latte materno. I benefici dell'allattamento con latte materno per lo sviluppo e la salute devono essere considerati unitamente all'esigenza clinica della madre di assumere VYDURA e a qualsiasi potenziale reazione avversa per il lattante dovuta a rimegepant o alla condizione materna pre-esistente.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun impatto clinicamente rilevante sulla fertilità femminile e maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

VYDURA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune è stata la nausea riportata nel trattamento acuto (1,2%) e nella profilassi dell'emicrania (1,4%). La maggior parte delle reazioni è stata di entità lieve o moderata. Reazioni da ipersensibilità, incluse dispnea ed eruzione cutanea severa, si sono verificate in meno dell'1% di pazienti trattati.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA nella Tabella 1. La categoria di frequenza corrispondente a ciascuna reazione al farmaco si basa sulla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1 Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Trattamento acuto		
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni da ipersensibilità, incluse dispnea ed eruzione cutanea severa	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
Profilassi		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune

Sicurezza a lungo termine

La sicurezza a lungo termine di rimegepant è stata valutata in due studi di estensione in open-label della durata di un anno; 1662 pazienti hanno ricevuto rimegepant per almeno 6 mesi e 740 hanno ricevuto rimegepant per 12 mesi per il trattamento acuto o profilattico.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni da ipersensibilità

Reazioni da ipersensibilità, incluse dispnea ed eruzione cutanea severa, si sono verificate in meno dell'1% dei pazienti trattati in studi clinici. Reazioni da ipersensibilità possono verificarsi giorni dopo la somministrazione, e si verifica ipersensibilità severa ritardata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.*

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica riguardante il sovradosaggio con rimegepant è limitata. Non sono stati segnalati sintomi da sovradosaggio. Per il trattamento di un sovradosaggio di rimegepant devono essere adottate misure generali di supporto, compresi il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Non è disponibile un antidoto specifico per il trattamento del sovradosaggio di rimegepant. È improbabile che rimegepant venga eliminato significativamente tramite dialisi a causa dell'elevato legame alle proteine sieriche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, antagonisti del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), codice ATC: N02CD06

Meccanismo d'azione

Rimegepant si lega in maniera selettiva con elevata affinità al recettore umano del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) e agisce da antagonista del recettore CGRP.

La relazione tra attività farmacodinamica e il/i meccanismo/i con cui rimegepant esercita i suoi effetti clinici non è nota.

Efficacia clinica: trattamento acuto

L'efficacia di VYDURA per il trattamento acuto dell'emicrania con o senza aura negli adulti è stata esaminata in tre studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (Studi 1-3). I pazienti sono stati istruiti nel trattare l'emicrania con intensità del dolore cefalalgico da moderato a severo. Era consentito ricorrere a medicinali di soccorso (ovvero FANS, paracetamolo e/o un antiemetico) 2 ore dopo il trattamento iniziale. Altre forme di medicinali di soccorso come ad esempio i triptani, non erano consentite per 48 ore dopo il trattamento iniziale. Circa il 14% dei pazienti assumeva al basale medicinali preventivi per l'emicrania. Nessuno dei pazienti dello Studio 1 era in trattamento con medicinali preventivi concomitanti che agivano sulla via del peptide correlato al gene della calcitonina.

Le analisi di efficacia primaria sono state condotte in pazienti in trattamento per l'emicrania caratterizzata da dolore da moderato a severo. La liberazione dal dolore era definita come riduzione dal dolore moderato o severo fino ad assenza del dolore da cefalea; la libertà dal sintomo più fastidioso (*Most Bothersome Symptom*, MBS) è stata definita come assenza di MBS auto-identificato (ovvero fotofobia, fonofobia o nausea). Tra i pazienti con MBS, il sintomo più comunemente identificato è stato la fotofobia (54%), seguito dalla nausea (28%) e dalla fonofobia (15%).

Nello Studio 1 la percentuale di pazienti che hanno raggiunto la liberazione dal dolore da cefalea e la libertà da MBS 2 ore dopo una dose singola è stata, dal punto di vista statistico, significativamente superiore nei pazienti trattati con VYDURA rispetto ai pazienti trattati con placebo (Tabella 2). Inoltre, risultati statisticamente significativi di VYDURA rispetto al placebo sono stati dimostrati per gli ulteriori endpoint di efficacia di sollievo dal dolore a 2 ore, della *sustained pain freedom* (liberazione protratta dal dolore) da 2 a 48 ore, dell'uso di medicinali di soccorso entro 24 ore, nonché

della capacità di riprendere le normali attività dopo 2 ore dalla somministrazione della dose. Il sollievo dal dolore è stato definito come riduzione del dolore da emicrania da moderato o severo a lieve o inesistente. Gli studi pilota 2 e 3 su singolo attacco, in doppio cieco e controllati con placebo sono stati condotti su pazienti con emicrania che hanno ricevuto un dosaggio bioequivalente di rimegepant 75 mg.

Tabella 2 Endpoint di efficacia dell'emicrania per gli studi sul trattamento acuto

	Studio 1		Studio 2		Studio 3	
	VYDURA 75 mg	Placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo
Liberazione dal dolore a 2 ore						
n/N*	142/669	74/682	105/537	64/535	104/543	77/541
% rispondenti	21,2	10,9	19,6	12,0	19,2	14,2
Differenza rispetto al placebo (%)	10,3		7,6		4,9	
Valore p		< 0,0001 ^a		0,0006 ^a		0,0298 ^a
Libertà da MBS a 2 ore						
n/N*	235/669	183/682	202/537	135/535	199/543	150/541
% rispondenti	35,1	26,8	37,6	25,2	36,6	27,7
Differenza rispetto al placebo (%)	8,3		12,4		8,9	
Valore p		0,0009 ^a		< 0,0001 ^a		0,0016 ^a
Sollievo dal dolore a 2 ore						
n/N*	397/669	295/682	312/537	229/535	304/543	247/541
% rispondenti	59,3	43,3	58,1	42,8	56,0	45,7
Differenza rispetto al placebo	16,1		15,3		10,3	
Valore p		< 0,0001 ^a		< 0,0001 ^a		0,0006 ^a
Liberazione protratta dal dolore da 2 a 48 ore						
n/N*	90/669	37/682	53/537	32/535	63/543	39/541
% rispondenti	13,5	5,4	9,9	6,0	11,6	7,2
Differenza rispetto al placebo (%)	8,0		3,9		4,4	
Valore p		< 0,0001 ^a		0,0181 ^b		0,0130 ^b

*n = numero dei rispondenti/N = numero di pazienti in quel gruppo di trattamento

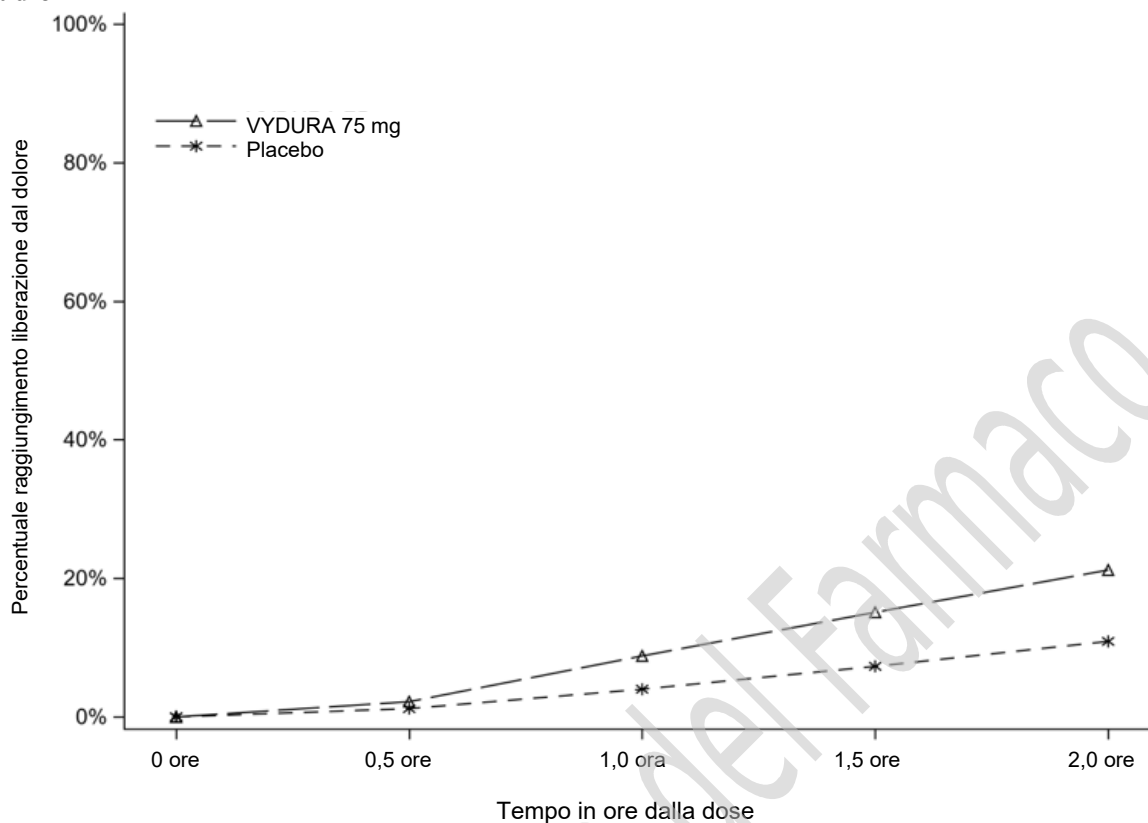
^a Valore p significativo in test gerarchico

^b Valore p nominale in test gerarchico

MBS = sintomo più fastidioso

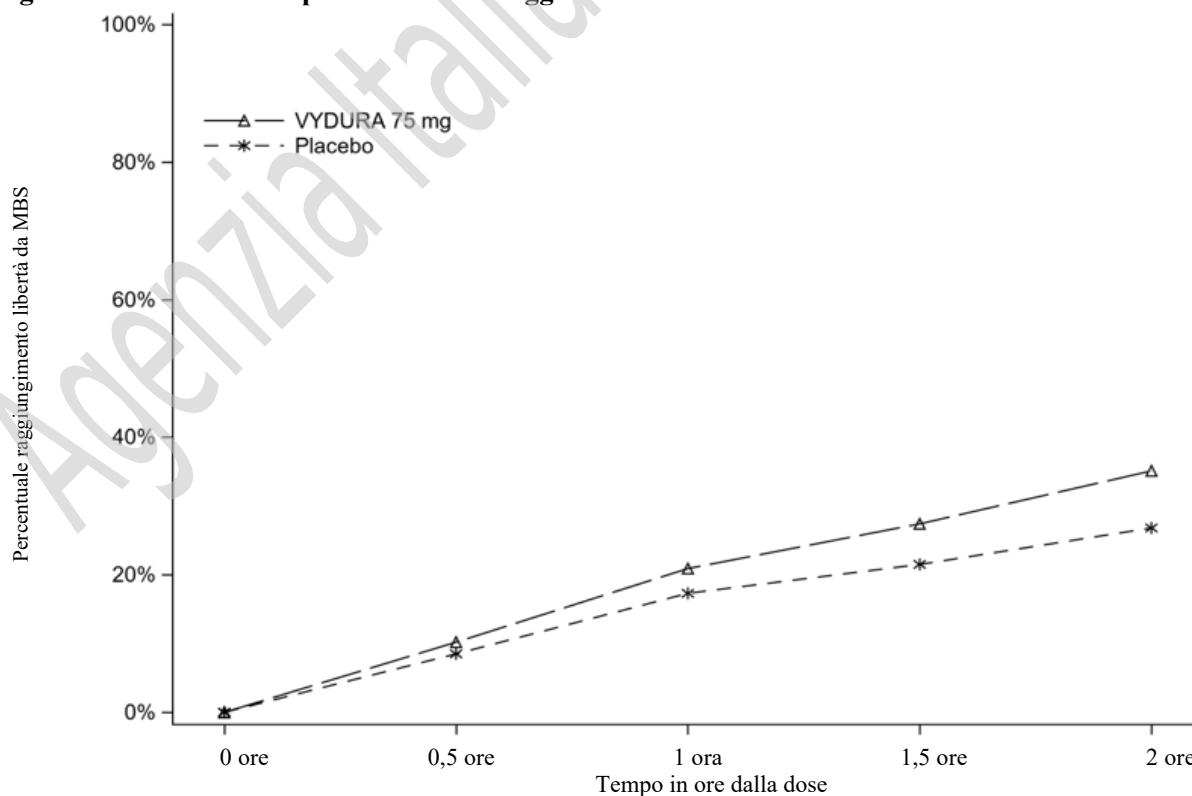
Nella Figura 1 è riportata la percentuale di pazienti che ha raggiunto la liberazione dal dolore da emicrania entro 2 ore dopo il trattamento nello Studio 1.

Figura 1 Percentuale di pazienti che ha raggiunto la liberazione dal dolore entro 2 ore nello Studio 1



Nella Figura 2 è riportata la percentuale di pazienti che ha raggiunto la libertà da MBS entro 2 ore nello Studio 1.

Figura 2. Percentuale di pazienti che ha raggiunto la libertà da MBS entro 2 ore nello Studio 1



L'incidenza di fotofobia e fonofobia si era ridotta 2 ore dopo la somministrazione di VYDURA 75 mg rispetto al placebo in tutti e 3 gli studi.

Efficacia clinica: profilassi

L'efficacia di rimegepant come trattamento profilattico per l'emicrania è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo (Studio 4).

Nello Studio 4 erano inclusi soggetti adulti di sesso maschile e femminile con anamnesi di emicrania da almeno 1 anno (con o senza aura). L'anamnesi dei pazienti indicava da 4 a 18 attacchi di emicrania con intensità del dolore da moderata a severa per un periodo di 4 settimane entro le 12 settimane precedenti la visita di screening. Durante i 28 giorni del periodo di osservazione i pazienti hanno indicato una media di 10,9 giorni con cefalea, compresa una media di 10,2 giorni con emicrania, prima della randomizzazione nello studio. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rimegepant 75 mg (N = 373) o placebo (N = 374) per un massimo di 12 settimane. Ai pazienti è stato chiesto di assumere il trattamento randomizzato a giorni alterni (EOD) per il periodo di trattamento di 12 settimane. Ai pazienti era consentito l'uso, al bisogno, di altri trattamenti acuti per l'emicrania (ad esempio triptani, FANS, paracetamolo, antiemetici). Circa il 22% dei pazienti stava assumendo al basale medicinali preventivi per l'emicrania. Ai pazienti è stato consentito di continuare in uno studio di estensione in aperto per ulteriori 12 mesi.

L'endpoint di efficacia primaria per lo Studio 4 è stato la variazione rispetto al basale del numero medio di giorni di emicrania al mese (MMD) dalla Settimana 9 alla Settimana 12 della fase di trattamento in doppio cieco. Gli endpoint secondari comprendevano il raggiungimento di una riduzione rispetto al basale $\geq 50\%$ nei giorni di emicrania moderata o severa in un mese.

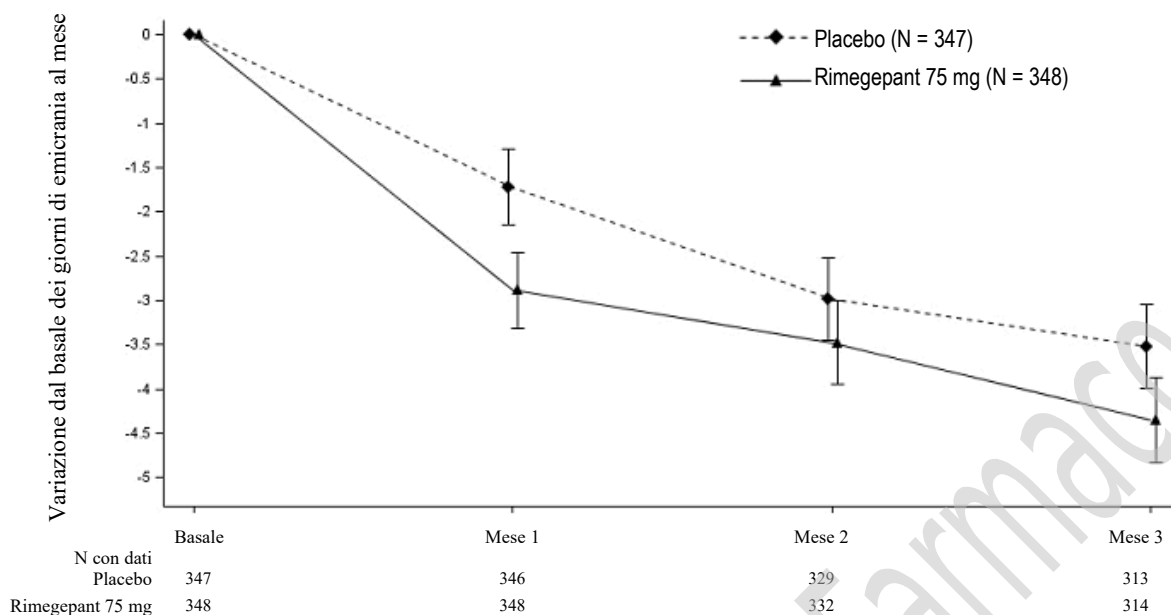
Rimegepant 75 mg somministrato a giorni alterni ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi per gli endpoint chiave di efficacia rispetto al placebo, come riassunto nella Tabella 3 e illustrato nel grafico della Figura 3.

Tabella 3 Endpoint chiave di efficacia per lo Studio 4

	Rimegepant 75 mg EOD	Placebo EOD
Giorni mensili di emicrania (MMD) nelle Settimane 9-12	N = 348	N = 347
Variazione rispetto al basale	- 4,3	- 3,5
Variazione rispetto al placebo	- 0,8	
Valore p	0,010 ^a	
Riduzione $\geq 50\%$ negli MMD moderati o severi nelle Settimane 9-12	N = 348	N = 347
% rispondenti	49,1	41,5
Differenza rispetto al placebo	7,6	
Valore p	0,044 ^a	

^a Valore p significativo in test gerarchico

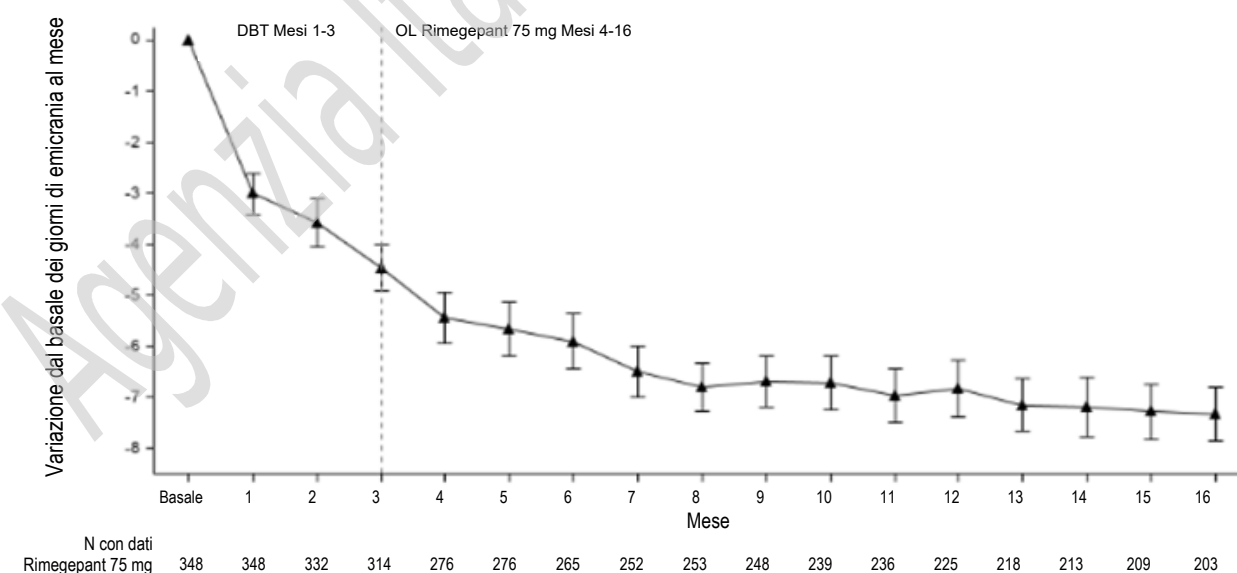
Figura 3 Variazione rispetto al basale dei giorni di emicrania al mese nello Studio 4



Efficacia a lungo termine

Ai pazienti che hanno partecipato allo Studio 4 è stato consentito di continuare in uno studio di estensione in aperto per ulteriori 12 mesi. L'efficacia è stata confermata fino a 1 anno in uno studio di estensione in aperto durante il quale i pazienti sono stati trattati con rimegepant 75 mg a giorni alterni più, al bisogno, in altri giorni in cui la dose non era programmata (Figura 4). Duecentotré pazienti assegnati a rimegepant hanno completato il periodo di trattamento complessivo di 16 mesi. In tali pazienti, la riduzione media complessiva rispetto al basale del numero di MMD durante il periodo di trattamento di 16 mesi è stata di 6,2 giorni.

Figura 4 Grafico longitudinale della variazione del numero medio di giorni di emicrania al mese (MMD) dal periodo di osservazione (OP) nel tempo durante il trattamento in doppio cieco (DBT) (Mesi 1-3) e durante il trattamento con rimegepant in aperto (OL) (Mesi 4-16)



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con VYDURA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento profilattico dell'emicrania (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con VYDURA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento acuto dell'emicrania (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito della somministrazione orale, rimegepant viene assorbito con la concentrazione massima a 1,5 ore. A seguito di una dose sovratrapeutica di 300 mg, la biodisponibilità orale assoluta di rimegepant era di circa il 64%.

Effetti del cibo

A seguito della somministrazione di rimegepant con un pasto ad alto o basso contenuto di grassi, il T_{max} è stato ritardato di 1-1,5 ore. Un pasto ad alto contenuto di grassi ha ridotto la C_{max} dal 42% fino al 53% e l'AUC dal 32% fino al 38%. Un pasto a basso contenuto di grassi ha ridotto la C_{max} del 36% e l'AUC del 28%. Negli studi clinici di efficacia e sicurezza clinica rimegepant è stato somministrato senza considerare il cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario di rimegepant è di 120 L. Il legame alle proteine plasmatiche di rimegepant è di circa il 96%.

Biotrasformazione

Rimegepant viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e in misura minore dal CYP2C9. Rimegepant viene eliminato principalmente in forma invariata (circa il 77% della dose) senza metaboliti principali (ovvero > 10%) rilevati nel plasma.

Sulla base di studi *in vitro* rimegepant, a concentrazioni clinicamente rilevanti, non è un inibitore di CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o UGT1A1. Rimegepant è, tuttavia, un inibitore debole del CYP3A4, con un'inibizione tempo-dipendente. Rimegepant, a concentrazioni clinicamente rilevanti, non è un induttore di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di rimegepant è di circa 11 ore nei soggetti sani. A seguito della somministrazione di [14 C]-rimegepant a soggetti maschi sani, il 78% della radioattività totale è stato rilevato nelle feci e il 24% nelle urine. Rimegepant in forma invariata è il principale componente singolo nelle feci (42%) e nelle urine (51%) escrete.

Trasportatori

In vitro, rimegepant è un substrato dei trasportatori di efflusso P-gp e BCRP. È possibile che gli inibitori di P-gp e del trasportatore di efflusso BCRP aumentino le concentrazioni plasmatiche di rimegepant (vedere paragrafo 4.5).

Rimegepant non è un substrato di OATP1B1 od OATP1B3. Considerando la bassa clearance renale, rimegepant non è stato valutato come un substrato di OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 o MATE2-K.

Rimegepant, a concentrazioni clinicamente rilevanti, non è un inibitore di P-gp, BCRP, OAT1, o MATE2-K. È un inibitore debole di OATP1B1 e OAT3.

Rimegepant è un inibitore di OATP1B3, OCT2 e MATE1. La somministrazione concomitante di rimegepant e metformina, un substrato del trasportatore di MATE1, non ha determinato alcun impatto clinicamente significativo né sulla farmacocinetica della metformina né sull'utilizzo del glucosio. A

concentrazioni clinicamente rilevanti non sono previste interazioni cliniche con farmaci per rimegepant unitamente a OATP1B3 od OCT2.

Linearità/Non linearità

Rimegepant mostra aumenti proporzionali di esposizione superiori alla dose dopo somministrazione orale singola, il che sembra correlato ad un aumento dose-dipendente della sua biodisponibilità.

Età, sesso, peso, razza, etnia

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di rimegepant basate su età, sesso, razza/etnia, peso corporeo, status di emicrania o genotipo di CYP2C9.

Compromissione renale

In uno studio clinico specifico che ha confrontato la farmacocinetica di rimegepant in soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina stimata [CLcr] 60-89 mL/min), moderata (CLcr 30-59 mL/min) e severa (CLcr 15-29 mL/min) con quella di soggetti normali (controllo in pool sano), è stato osservato un aumento inferiore al 50% dell'esposizione totale di rimegepant dopo una singola dose di 75 mg. L'AUC non legata di rimegepant era 2,57 volte superiore nei soggetti con compromissione renale severa. VYDURA non è stato studiato in pazienti con malattia renale in stadio terminale (CLcr < 15 mL/min).

Compromissione epatica

In uno studio clinico specifico che ha confrontato la farmacocinetica di rimegepant in soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa con quella di soggetti normali (controllo abbinato sano), l'esposizione a rimegepant (AUC non legata) dopo una singola dose di 75 mg era 3,89 volte superiore nei soggetti con compromissione severa (Child-Pugh classe C). Non sono state documentate differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione di rimegepant nei soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) e moderata (Child-Pugh classe B) rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari di rimegepant per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, fototossicità, tossicità della riproduzione o dello sviluppo o potenziale cancerogeno.

Gli effetti correlati a rimegepant a dosi elevate in studi con dosi ripetute includevano lipidosi epatica in topi e ratti, emolisi intravascolare in topi e scimmie ed emesi nelle scimmie. Questi risultati sono stati osservati solo a esposizioni considerate sufficientemente eccessive rispetto all'esposizione umana massima, indicando una scarsa rilevanza per l'uso clinico (≥ 12 volte [topi] e ≥ 49 volte [ratti] per la lipidosi epatica, ≥ 95 volte [ratti] e ≥ 9 volte [scimmie] per l'emolisi intravascolare, e ≥ 37 volte per l'emesi [scimmie]).

In uno studio sulla fertilità nei ratti sono stati rilevati effetti correlati di rimegepant solo alla dose elevata di 150 mg/kg/die (diminuzione della fertilità e aumento della perdita preimpianto) che ha prodotto tossicità materna ed esposizioni sistemiche ≥ 95 volte l'esposizione umana massima. La somministrazione orale di rimegepant durante l'organogenesi ha prodotto effetti fetali nei ratti, ma non nei conigli. Nei ratti la diminuzione del peso corporeo fetale e l'aumento dell'incidenza delle mutazioni fetali sono stati osservati solo alla dose più alta di 300 mg/kg/die che ha prodotto tossicità materna a esposizioni di circa 200 volte l'esposizione umana massima. Inoltre, rimegepant non ha avuto effetti sullo sviluppo pre e postnatale nei ratti a dosi fino a 60 mg/kg/die (≥ 24 volte l'esposizione umana massima) o sulla crescita, sullo sviluppo o sulle prestazioni riproduttive dei ratti giovani a dosi fino a 45 mg/kg/die (≥ 14 volte l'esposizione umana massima).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina
Mannitolo (E421)
Aroma di menta
Sucralosio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

I blister per dose unitaria sono realizzati in polivinilcloruro (PVC), poliammide orientata (OPA) e foglio di alluminio e sigillati con un foglio di alluminio staccabile

Confezioni:

Dose unitaria 2 x 1 liofilizzati orali in un contenitore a portafoglio.

Dose unitaria 8 x 1 liofilizzati orali

Dose unitaria 16 x 1 liofilizzati orali

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1645/001
EU/1/22/1645/002
EU/1/22/1645/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 aprile 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

HiTech Health Limited
5-7 Main Street
Blackrock
Co. Dublin
A94 R5Y4
Irlanda

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).