VYDURA

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VYDURA 75 mg lyophilisat oral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque lyophilisat oral contient du sulfate de rimégépant, équivalant à 75 mg de rimégépant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat oral

Le lyophilisat oral est de couleur blanche à blanc cassé, circulaire, d'un diamètre de 14 mm, et porte le symbole gravé sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VYDURA est indiqué dans :

- le traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes ;
- la prophylaxie de la migraine épisodique chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement des crises de migraine
La dose recommandée est de 75 mg de rimégépant, si nécessaire, une fois par jour.

Prophylaxie des crises de migraine
La dose recommandée est de 75 mg de rimégépant tous les deux jours.

La dose maximale quotidienne est de 75 mg de rimégépant.

VYDURA peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Médicaments concomitants
La prise d'une autre dose de rimégépant doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P gp (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Sujets âgés (65 ans et plus)
L'expérience du rimégépant chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire car l'âge n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du rimégépant (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'insuffisance rénale sévère a entraîné une augmentation de l'ASC de la fraction libre du médicament de plus de 2 fois, mais une augmentation de l'ASC totale du médicament inférieure à 50 % (voir rubrique 5.2). La prudence s'impose en cas d'utilisation fréquente chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Le rimégépant n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ni chez les patients sous dialyse. L'utilisation du rimégépant doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Les concentrations plasmatiques du rimégépant (ASC du médicament libre) étaient significativement plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). L'utilisation du rimégépant doit être évitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de VYDURA chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Le lyophilisat oral doit être placé sur ou sous la langue. Il se dissoudra dans la bouche et peut être pris sans liquide.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent avoir les mains sèches pour ouvrir la plaquette et qu'ils doivent se reporter à la notice pour les instructions complètes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité, incluant dyspnée et rash, sont survenues chez moins de 1 % des patients traités par le rimégépant dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions graves, peuvent survenir plusieurs jours après l'administration. En cas de réaction d'hypersensibilité, le traitement par le rimégépant doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré.

VYDURA n'est pas recommandé :

- chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2) ;
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) (voir rubrique 4.2) ;
- en cas d'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5) ;
- en cas d'utilisation d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Céphalées par abus médicamenteux (CAM)
L'usage excessif de tout type de médicaments contre les céphalées peut aggraver celles-ci. En présence ou en cas de suspicion de cette situation, un avis médical doit être demandé et le traitement doit être arrêté. Le diagnostic de CAM doit être évoqué chez les patients présentant des céphalées quotidiennes ou fréquentes malgré (ou en raison de) l'utilisation régulière de médicaments pour traiter les crises de céphalées.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le rimégépant est un substrat du CYP3A4 et des transporteurs d'efflux P-gp (glycoprotéine P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*) (voir rubrique 5.2).

Inhibiteurs du CYP3A4

Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques du rimégépant. L'administration concomitante de rimégépant et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple clarithromycine, itraconazole, ritonavir) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante de rimégépant avec l'itraconazole a entraîné une augmentation significative de l'exposition au rimégépant (augmentation de l'ASC de 4 fois et de la C_{max} de 1,5 fois).

L'administration concomitante de rimégépant et de médicaments qui sont des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple diltiazem, érythromycine, fluconazole) peut augmenter l'exposition au rimégépant. L'administration concomitante de rimégépant avec le fluconazole a entraîné des augmentations de l'exposition au rimégépant (augmentation de l'ASC de 1,8 fois), sans effet significatif sur la C_{max}. La prise d'une autre dose de rimégépant doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple fluconazole) (voir rubrique 4.2).

Inducteurs du CYP3A4

Les inducteurs du CYP3A4 diminuent les concentrations plasmatiques du rimégépant. L'administration concomitante de VYDURA et d'inducteurs puissants (par exemple phénobarbital, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) ou modérés (par exemple bosentan, éfavirenz, modafinil) du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'effet d'induction du CYP3A4 peut durer jusqu'à deux semaines après l'arrêt de l'inducteur puissant ou modéré du CYP3A4. L'administration concomitante de rimégépant avec la rifampicine a entraîné une diminution significative de l'exposition au rimégépant (diminution de l'ASC de 80 % et de la C_{max} de 64 %), ce qui peut entraîner une perte d'efficacité.

Inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP uniquement

Les inhibiteurs des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du rimégépant. La prise d'une autre dose de VYDURA doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp (par exemple ciclosporine, vérapamil, quinidine) (voir rubrique 4.2).. L'administration concomitante de rimégépant avec la ciclosporine (un inhibiteur puissant de la P-gp et de la BCRP) ou la quinidine (un inhibiteur sélectif de la P-gp) a entraîné une augmentation significative de même ampleur de l'exposition au rimégépant (augmentation de l'ASC et de la C_{max} supérieure à 50 % mais inférieure à 2 fois).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du rimégépant chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le rimégépant n'est pas embryocide et il n'a pas été observé de potentiel tératogène aux expositions cliniquement pertinentes. Après l'administration de rimégépant pendant la gestation, des effets délétères sur le développement embryonnaire et fœtal (diminution du poids des fœtus et augmentations des anomalies squelettiques chez le rat) n'ont été observés qu'à des niveaux d'exposition associés à une toxicité maternelle (exposition environ 200 fois supérieure aux expositions chez l'homme) (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de VYDURA pendant la grossesse.

Allaitement

Dans une étude monocentrique menée chez 12 femmes allaitant ayant reçu une dose unique de 75 mg de rimégépant, des concentrations minimes de rimégépant ont été observées dans le lait maternel. Le pourcentage relatif estimé d'une dose maternelle passant chez le nourrisson est inférieur à 1 %. Il n'existe pas de données concernant les effets sur la lactation. Les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en compte au regard du besoin clinique de la mère d'un traitement par VYDURA et de tous les effets délétères éventuels sur l'enfant allaité causés par le rimégépant ou par l'affection sous-jacente de la mère.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet cliniquement pertinent sur la fertilité mâle et femelle (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VYDURA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les nausées étaient l'effet indésirable le plus fréquent : 1,2 % dans le traitement des crises de migraine et 1,4 % dans la prophylaxie des crises de migraine. Dans la majorité des cas, les effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Des réactions d'hypersensibilité, incluant dyspnée et rash sévère, sont survenues chez moins de 1 % des patients traités.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA dans le tableau 1. Pour chaque effet indésirable, les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 1 Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Effet indésirable**	**Fréquence**
Traitement des crises de migraine		
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, incluant dyspnée et rash sévère	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
Prophylaxie		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent

Sécurité à long terme
La sécurité à long terme du rimégépant a été évaluée dans deux études d'extension en ouvert d'une durée d'un an ; 1 662 patients ont reçu le rimégépant pendant au moins 6 mois et 740 patients l'ont reçu pendant 12 mois pour le traitement ou la prophylaxie des crises de migraine.

Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité, incluant dyspnée et rash sévère, sont survenues chez moins de 1 % des patients traités dans les études cliniques. Les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir plusieurs jours après l'administration et des réactions graves d'hypersensibilité retardée ont été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les données cliniques concernant un surdosage au rimégépant sont limitées. Aucun symptôme n'a été rapporté lors d'un surdosage. La conduite à tenir en cas de surdosage au rimégépant doit consister en mesures de soutien générales, incluant la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le traitement d'un surdosage de rimégépant. Il est peu probable que le rimégépant soit éliminé de façon significative par la dialyse en raison du taux élevé de liaison aux protéines sériques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, antagonistes du récepteur du CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), Code ATC : N02CD06

Mécanisme d'action

Le rimégépant se lie sélectivement et avec une affinité élevée au récepteur du CGRP (*calcitonin gene-related peptide* - peptide relié au gène de la calcitonine) humain et inhibe la fonction du récepteur.

La relation entre l'action pharmacodynamique et le ou les mécanisme(s) par lequel/lesquels le rimégépant exerce ses effets cliniques n'est pas connue.

Efficacité clinique : traitement des crises de migraine

L'efficacité de VYDURA dans le traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes a été évaluée dans trois études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo (études 1 à 3). Les patients avaient pour instructions de traiter les crises de céphalées migraineuses d'intensité modérée à sévère. L'utilisation de médicaments de secours (AINS, paracétamol et/ou antiémétiques) deux heures après le traitement initial était autorisée. L'utilisation d'autres types de médicaments de secours tels que les triptans n'était pas autorisée dans les 48 heures suivant le traitement initial. Environ 14 % des patients prenaient des médicaments pour la prévention de la migraine lors de l'inclusion. Dans l'étude 1, aucun patient ne recevait de traitement préventif concomitant par des médicaments agissant sur la voie du CGRP.

Les analyses principales de l'efficacité ont été effectuées sur la population de patients ayant traité une crise de migraine accompagnée de douleur modérée à sévère. L'absence de douleur était définie comme une réduction de l'intensité de la céphalée, d'une intensité modérée à sévère à l'absence de céphalée et l'absence de symptôme le plus gênant (SLPG) était définie comme l'absence du symptôme le plus gênant (photophobie, phonophobie ou nausées) identifié par le patient. Chez les patients ayant sélectionné un SLPG, le symptôme le plus fréquent était la photophobie (54 %), suivie des nausées (28 %) et de la phonophobie (15 %).

Dans l'étude 1, le pourcentage de patients présentant une absence de céphalée et de SLPG deux heures après la prise d'une dose unique était significativement plus élevé chez les patients recevant VYDURA que chez ceux recevant le placebo (tableau 2). De plus, des effets statistiquement significatifs de VYDURA par rapport au placebo ont été démontrés pour les critères d'efficacité supplémentaires suivants : soulagement de la douleur 2 heures après la prise, absence de douleur maintenue de l'heure 2 à l'heure 48, utilisation d'un traitement de secours dans les 24 heures et capacité fonctionnelle normale deux heures après la prise du médicament. Le soulagement de la douleur était défini comme une diminution de l'intensité de la douleur migraineuse, d'une intensité modérée ou sévère à une intensité légère ou à l'absence de douleur. Les études pivots 2 et 3, en double aveugle, contrôlées contre placebo, du traitement d'une crise unique ont été menées chez des patients migraineux qui recevaient une forme orale de rimégépant 75 mg bioéquivalente.

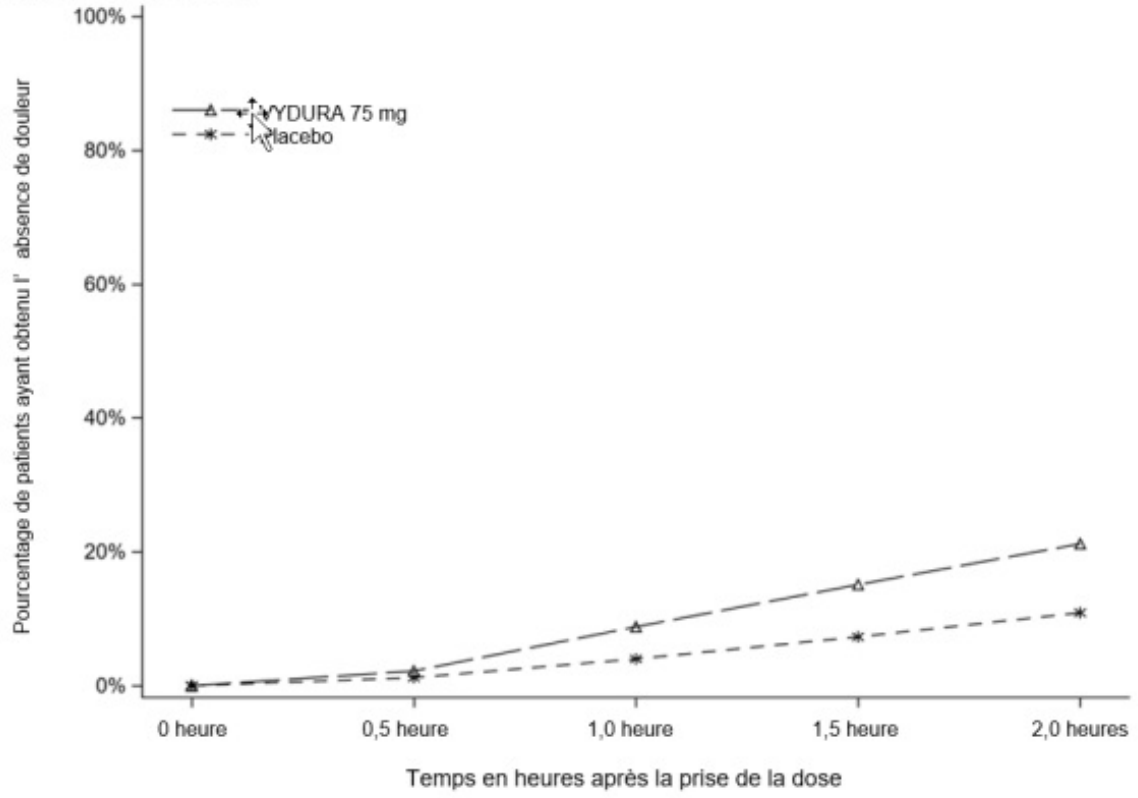
Tableau 2 : Critères d'évaluation de l'efficacité dans les études portant sur le traitement des crises de migraine

	Étude 1		Étude 2		Étude 3	
	VYDURA 75 mg	**Placebo**	**Rimégépant 75 mg**	**Placebo**	**Rimégépant 75 mg**	**Placebo**
Absence de douleur 2 heures après la prise						
n/N*	142/669	74/682	105/537	64/535	104/543	77/541
% de répondeurs	21,2	10,9	19,6	12,0	19,2	14,2
Différence avec le placebo (%)	10,3		7,6		4,9	
Valeur p		< 0,0001[a]		0,0006[a]		0,0298[a]
Absence de SLPG 2 heures après la prise						
n/N*	235/669	183/682	202/537	135/535	199/543	150/541
% de répondeurs	35,1	26,8	37,6	25,2	36,6	27,7
Différence avec le placebo (%)	8,3		12,4		8,9	
Valeur p		0,0009[a]		< 0,0001[a]		0,0016[a]
Soulagement de la douleur 2 heures après la prise						
n/N*	397/669	295/682	312/537	229/535	304/543	247/541
% de répondeurs	59,3	43,3	58,1	42,8	56,0	45,7
Différence avec le placebo (%)	16,1		15,3		10,3	
Valeur p		< 0,0001[a]		< 0,0001[a]		0,0006[a]
Absence de douleur maintenue de l'heure 2 à l'heure 48						
n/N*	90/669	37/682	53/537	32/535	63/543	39/541
% de répondeurs	13,5	5,4	9,9	6,0	11,6	7,2
Différence avec le placebo (%)	8,0		3,9		4,4	
Valeur p		< 0,0001[a]		0,0181[b]		0,0130[b]

* n = nombre de répondeurs/N = nombre de patients dans le groupe de traitement.
[a] Valeur p significative dans les tests hiérarchisés.
[b] Valeur p nominale dans les tests hiérarchisés.
SLPG : symptôme le plus gênant.

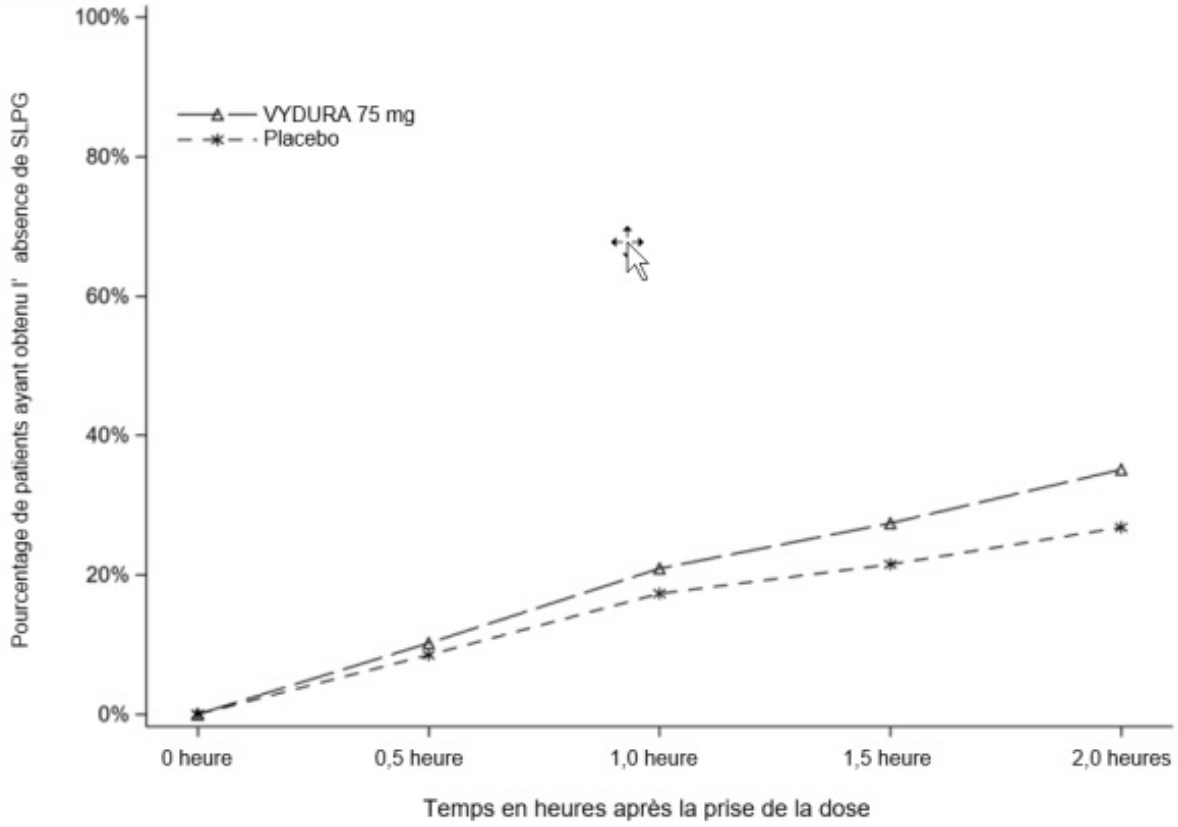
La figure 1 présente le pourcentage de patients présentant une absence de douleur migraineuse dans les deux heures suivant la prise du médicament dans l'étude 1.

Figure 1 : Pourcentage de patients présentant une absence de douleur migraineuse dans les deux heures dans l'étude 1



La figure 2 présente le pourcentage de patients ayant présentant une absence de SLPG dans les deux heures dans l'étude 1.

Figure 2 : Pourcentage de patients présentant une absence de SLPG dans les deux heures dans l'étude 1



Par rapport au placebo, l'incidence de photophobie et de phonophobie a été réduite 2 heures après l'administration de VYDURA 75 mg dans les trois études.

Efficacité clinique : prophylaxie

L'efficacité du rimégépant, en tant que traitement prophylactique des crises de migraine, a été évaluée dans une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude 4).

L'étude 4 a été menée chez des hommes et femmes adultes présentant des crises de migraine (avec ou sans aura) depuis au moins un an. Les patients avaient des antécédents de 4 à 18 crises de céphalées migraineuses d'intensité modérée à sévère par période de 4 semaines au cours des 12 semaines précédant la visite de sélection. Avant leur randomisation dans l'étude, les patients présentaient une moyenne de 10,9 jours de céphalées pendant la période d'observation de 28 jours, incluant une moyenne de 10,2 jours de crises de migraine. Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir 75 mg de rimégépant (N = 373) ou un placebo (N = 374) pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines. Les patients avaient pour instructions de prendre le traitement attribué par randomisation tous les deux jours (Q2J) pendant la période de traitement de 12 semaines. Ils pouvaient utiliser d'autres traitements pour les crises de migraine (par exemple triptans, AINS, paracétamol, antiémétiques) si nécessaire. Environ 22 % des patients prenaient des médicaments pour la prévention de la migraine lors de l'inclusion. Les patients pouvaient ensuite poursuivre le traitement dans une étude d'extension en ouvert pendant 12 mois supplémentaires.

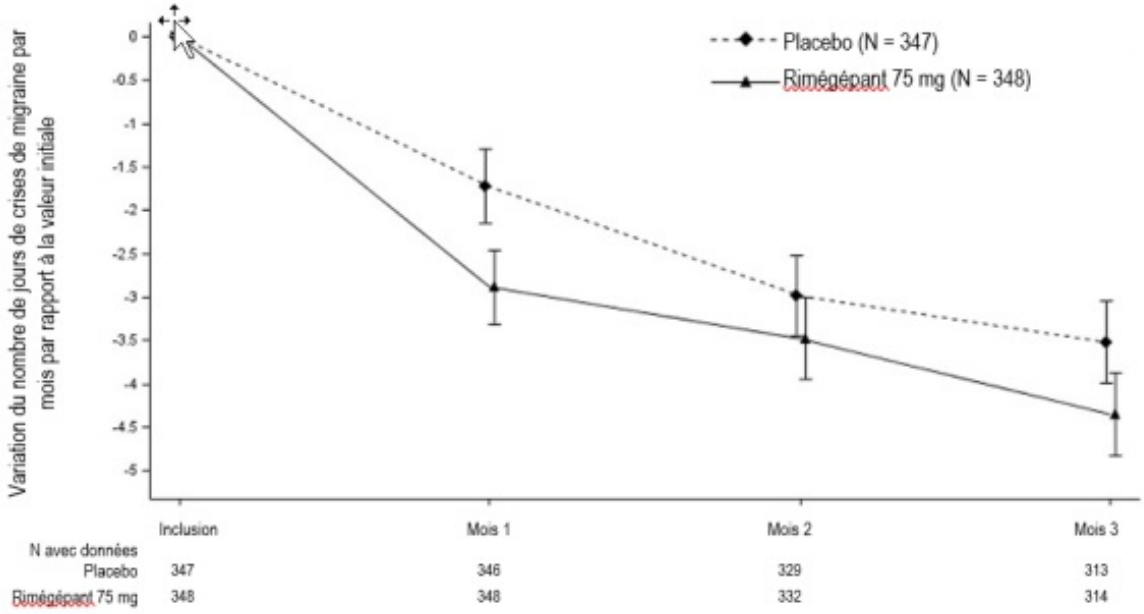
Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans l'étude 4 était la variation du nombre de jours de crises de migraine par mois (NJCMM) moyen des semaines 9 à 12 de la phase de traitement en double aveugle. Les critères secondaires comprenaient l'obtention d'une réduction ≥ 50 % du nombre de jours de crises de migraines modérées à sévères par mois par rapport à la valeur initiale.

Par rapport au placebo, l'administration de 75 mg de rimégépant tous les deux jours a induit des améliorations statistiquement significatives pour les principaux critères d'efficacité, comme le montrent le tableau 3 et la figure 3.

Tableau 3 : Principaux critères d'efficacité de l'étude 4

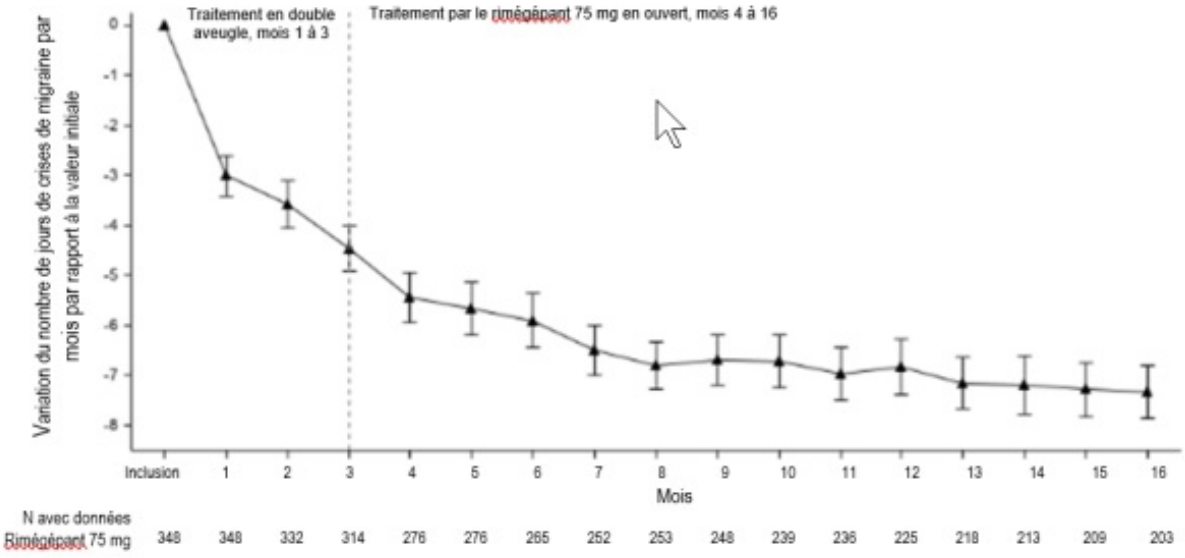
	Rimégépant 75 mg Q2J	**Placebo Q2J**
Nombre de jours de crises de migraine par mois (NJCMM) des semaines 9 à 12	**N = 348**	**N = 347**
Variation par rapport à la valeur initiale	-4,3	-3,5
Différence avec le placebo	-0,8	
Valeur p	0,010[a]	
Réduction ≥ 50 % du nombre de jours de crises de migraine modérées à sévères par mois des semaines 9 à 12	**N = 348**	**N = 347**
% de répondeurs	49,1	41,5
Différence avec le placebo	7,6	
Valeur p	0,044[a]	
[a] Valeur p significative dans les tests hiérarchisés.		

Figure 3 : Variation du nombre de jours de crises de migraine par mois par rapport à la valeur initiale dans l'étude 4



Efficacité à long terme
Les patients participant à l'étude 4 pouvaient poursuivre le traitement dans une étude d'extension en ouvert pendant 12 mois supplémentaires. L'efficacité a été maintenue pendant une durée allant jusqu'à un an dans l'étude d'extension en ouvert, dans laquelle des patients ont reçu 75 mg de rimégépant tous les deux jours, et si cela était nécessaire, lors des jours d'administration non planifiés (figure 4). Un groupe composé de 203 patients randomisés dans l'étude 4 pour recevoir le rimégépant a terminé la période complète de traitement de 16 mois. Chez ces patients, la réduction moyenne globale du nombre de jours de crises de migraine par mois par rapport à la valeur initiale pendant la période de traitement de 16 mois était de 6,2 jours.

Figure 4 : Graphique longitudinal de la variation du nombre de jours de crises de migraine par mois (NJCMM) moyen au cours du temps pendant la phase de traitement en double aveugle (mois 1 à 3) et pendant le traitement par le rimégépant en ouvert (mois 4 à 16) par rapport à la période d'observation



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VYDURA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement prophylactique des céphalées migraineuses (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VYDURA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des crises de migraine (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale, le rimégépant est absorbé avec une concentration maximale atteinte en 1,5 heure. Après administration d'une dose suprathérapeutique de 300 mg, la biodisponibilité orale absolue du rimégépant est d'environ 64 %.

Effet des aliments
Après administration de rimégépant avec un repas à teneur élevée ou faible en lipides, le T_{max} était prolongé d'1 heure à 1,5 heure. Un repas à teneur élevée en lipides a diminué la C_{max} de 41 à 53 % et l'ASC de 32 à 38 %. Un repas à teneur faible en lipides a diminué la C_{max} de 36 % et l'ASC de 28 %. Dans les études d'efficacité et de sécurité cliniques, le rimégépant était administré au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume de distribution du rimégépant à l'état d'équilibre est de 120 litres. Le taux de liaison du rimégépant aux protéines plasmatiques est d'environ 96 %.

Biotransformation

Le rimégépant est métabolisé principalement par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C9. Le rimégépant est la forme principale (environ 77 %), sans métabolites majeurs (c'est à dire > 10 %) détectés dans le plasma.

Selon les études *in vitro*, le rimégépant n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou de l'UGT1A1 aux concentrations cliniquement pertinentes. Cependant, le rimégépant est un inhibiteur faible du CYP3A4, avec un effet inhibiteur dépendant du temps. Le rimégépant n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A4 aux concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

La demi-vie d'élimination du rimégépant est d'environ 11 heures chez les volontaires sains. Après administration par voie orale de [^{14}C]-rimégépant chez des hommes volontaires sains, 78 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans les fèces et 24 % dans les urines. Le rimégépant sous forme inchangée est le principal composant unique dans les fèces (42 %) et les urines (51 %).

Transporteurs
In vitro, le rimégépant est un substrat des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP. Les inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du rimégépant (voir rubrique 4.5).

Le rimégépant n'est pas un substrat d'OATP1B1 ou d'OATP1B3. Du fait de sa clairance rénale faible, le rimégépant n'a pas été évalué en tant que substrat d'OAT1, d'OAT3, d'OCT2, de MATE1 ou de MATE2-K.

Le rimégépant n'est pas un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, d'OAT1 ou de MATE2-K aux concentrations cliniquement pertinentes. C'est un inhibiteur faible d'OATP1B1 et d'OAT3.

Le rimégépant est un inhibiteur d'OATP1B3, d'OCT2 et de MATE1. L'administration concomitante de rimégépant et de metformine, un substrat du transporteur MATE1, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine ou l'utilisation du glucose. Il n'est pas attendu d'interactions cliniques entre le rimégépant et OATP1B3 ou OCT2 aux concentrations cliniquement pertinentes.

Linéarité/non-linéarité

Après administration d'une dose orale unique, l'exposition au rimégépant augmente de façon plus que proportionnelle à la dose, ce qui semble être lié à une augmentation dose-dépendante de la biodisponibilité.

Âge, sexe, poids, groupe ethnique, ethnicité

Il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du rimégépant en fonction de l'âge, du sexe, du groupe ethnique/de l'ethnicité, du poids, du statut migraineux ou du génotype CYP2C9.

Insuffisance rénale

Dans une étude clinique spécifique menée pour comparer la pharmacocinétique du rimégépant chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] estimée de 60 à 89 mL/min), modérée (ClCr de 30 à 59 mL/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 mL/min) et chez des volontaires sains (témoins sains appariés), il a été observé une augmentation de l'exposition au rimégépant total inférieure à 50 % après l'administration d'une dose unique de 75 mg. L'ASC du rimégépant libre était plus élevée de 2,57 fois chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère. VYDURA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

Insuffisance hépatique

Dans une étude clinique spécifique menée pour comparer la pharmacocinétique du rimégépant chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère et chez des volontaires sains (témoins sains appariés), l'exposition au rimégépant (ASC du médicament libre) après administration d'une dose unique de 75 mg était plus élevée de 3,89 fois chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de l'exposition au rimégépant chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité phototoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier du rimégépant pour l'homme.

Dans les études en administration répétée, les effets liés au rimégépant observés aux doses élevées comprenaient : lipidose hépatique chez la souris et le rat, hémolyse intravasculaire chez le rat et le singe et vomissements chez le singe. Ces effets ont été observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme et ont peu de signification clinique (exposition ≥ 12 fois [souris] et ≥ 49 fois [rat] pour la lipidose hépatique, ≥ 95 fois [rat] et ≥ 9 fois [singe] pour l'hémolyse intravasculaire et ≥ 37 fois [singe] pour les vomissements).

Dans une étude de la fertilité chez le rat, des effets liés au rimégépant n'ont été observés qu'à la dose élevée de 150 mg/kg/jour (diminution de la fertilité et augmentation des pertes pré-implantation) entraînant une toxicité maternelle et à des expositions systémiques représentant ≥ 95 fois l'exposition maximale chez l'homme. L'administration orale de rimégépant pendant la période d'organogenèse a entraîné des effets sur les fœtus chez le rat mais pas chez le lapin. Chez le rat, une diminution du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales n'ont été observées qu'à la dose la plus élevée de 300 mg/kg/jour entraînant une toxicité maternelle et à des expositions systémiques représentant environ 200 fois l'exposition maximale chez l'homme. De plus, le rimégépant n'a pas eu d'effets sur le développement pré- et post-natal chez le rat aux doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour (exposition ≥ 24 fois l'exposition maximale chez l'homme) ni sur la croissance, le développement ou les performances de reproduction chez les jeunes rats aux doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour (exposition ≥ 14 fois l'exposition maximale chez l'homme).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélatine
Mannitol (E421)
Arôme menthe
Sucralose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes prédécoupées unitaires composées de chlorure de polyvinyle (PVC), d'un film en polyamide orienté (OPA) et aluminium et fermées par une pellicule en aluminium détachable.

Présentations :
Plaquette prédécoupée unitaire contenant 2 x 1 lyophilisat oral
Plaquette prédécoupée unitaire contenant 8 x 1 lyophilisat oral.
Plaquette prédécoupée unitaire contenant 16 x 1 lyophilisat oral.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.
25D11