SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AQUIPTA 10 mg tabletten
AQUIPTA 60 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

AQUIPTA 10 mg tabletten

Elke tablet bevat 10 mg atogepant.

AQUIPTA 60 mg tabletten

Elke tablet bevat 60 mg atogepant.

Hulpstof met bekend effect

Elke 60 mg tablet bevat 31,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

AQUIPTA 10 mg tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde bolvormige tablet met een diameter van 6 mm en met 'A' en '10' ingegraveerd aan één zijde.

AQUIPTA 60 mg tabletten

Witte tot gebroken witte, ovale bolvormige tablet van 16 mm x 9 mm en met 'A60' ingegraveerd aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AQUIPTA is geïndiceerd voor:

- de acute behandeling van migraine met of zonder aura bij volwassenen
- de profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De maximale dosering per dag is 60 mg atogepant.

Voor de acute behandeling van migraine, indien nodig, is de aanbevolen dosering 60 mg atogepant.

Voor de profylaxe van migraine is de aanbevolen dosering eenmaal daags 60 mg atogepant.

De tabletten kunnen met of zonder maaltijd worden ingenomen.

Gemiste dosis

Voor de profylaxe van migraine moet een gemiste dosis worden ingenomen zodra men eraan denkt. Als de dosis een hele dag wordt vergeten, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en de volgende dosis volgens schema worden ingenomen.

Dosisaanpassingen

Tabel 1 geeft een overzicht van de dosisaanpassingen voor gelijktijdig gebruik met specifieke geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Tabel 1: Dosisaanpassingen voor interacties

Dosisaanpassingen	Aanbevolen dosis eenmaal daags
Sterke CYP3A4-remmers	10 mg
Sterke OATP-remmers	10 mg

Speciale populaties

Ouderen

Farmacokinetische modellering van de populatie duidt niet op klinisch significante farmacokinetische verschillen tussen ouderen en jongere personen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten.

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CLcr] 15-29 ml/min) en bij patiënten met terminale nierziekte (CLcr < 15 ml/min) is de aanbevolen dosering 10 mg eenmaal daags. Voor patiënten met terminale nierziekte die intermitterende dialyse krijgen, moet AQUIPTA bij voorkeur na de dialyse worden ingenomen.

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis moet atogepant worden vermeden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van atogepant bij kinderen (in de leeftijd < 18 jaar) zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

AQUIPTA is voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden gedeeld, fijngemaakt of gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige overgevoeligheidsreacties

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, dyspneu, rash, pruritus, urticaria en gezichtsoedeem, zijn gemeld bij gebruik van AQUIPTA (zie rubriek 4.8). De meest ernstige reacties traden binnen 24 uur na het eerste gebruik op, hoewel sommige overgevoeligheidsreacties dagen na inname kunnen optreden. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de symptomen die gepaard gaan met overgevoeligheid. Als een overgevoeligheidsreactie optreedt, staak dan het gebruik van AQUIPTA en stel een geschikte behandeling in.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt atogepant niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen met bekend effect

AQUIPTA 10 mg tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat ze in wezen 'natriumvrij' zijn.

AQUIPTA 60 mg tabletten bevatten 31,5 mg natrium per tablet, overeenkomend met 1,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

CYP3A4-remmers

Sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine, ritonavir) kunnen de systemische blootstelling aan atogepant significant verhogen. Bij gezonde proefpersonen resulteerde gelijktijdige toediening van atogepant met itraconazol in verhoogde blootstelling aan atogepant (C_{max} 2,15 maal hoger en AUC 5,5 maal hoger) (zie rubriek 4.2). Bij gelijktijdige toediening met zwakke of matige CYP3A4-remmers zijn veranderingen in de blootstelling aan atogepant naar verwachting niet klinisch significant.

Remmers van transporteiwitten

Remmers van *organic anion-transporting polypeptide* (OATP) (bijv. rifampicine, ciclosporine, ritonavir) kunnen leiden tot een significante verhoging van de systemische blootstelling aan atogepant. Bij gezonde proefpersonen resulteerde gelijktijdige toediening van atogepant met een enkelvoudige dosis rifampicine in een verhoogde blootstelling aan atogepant (C_{max} 2,23 maal hoger en AUC 2,85 maal hoger) (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddelen die vaak gelijktijdig worden toegediend

Gelijktijdige toediening van atogepant met ethinylestradiol en levonorgestrel (componenten van orale anticonceptiva), paracetamol, naproxen, sumatriptan of ubrogepant resulteerde niet in significante farmacokinetische interacties noch voor atogepant, noch voor de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening met famotidine of esomeprazol resulteerde niet in klinisch relevante veranderingen in de blootstelling aan atogepant.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van atogepant bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Atogepant wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Farmacokinetische gegevens na toediening van een enkelvoudige dosis toonden een minimale overdracht van atogepant naar de moedermelk (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen gegevens over de effecten van atogepant op de met moedermelk gevoede zuigeling of de effecten van atogepant op de melkproductie.

De voordelen van borstvoeding op het gebied van ontwikkeling en gezondheid moeten worden afgewogen tegen de klinische behoefte van de moeder aan atogepant en de mogelijke bijwerkingen van atogepant of de effecten van de onderliggende aandoening van de moeder bij de met moedermelk gevoede zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van atogepant op de vruchtbaarheid bij de mens. Uit dieronderzoek blijkt dat de behandeling met atogepant geen invloed heeft op de vruchtbaarheid bij vrouwen en mannen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Atogepant heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten kan het echter leiden tot somnolentie. Patiënten moeten voorzichtig zijn voordat ze een voertuig besturen of machines bedienen totdat ze redelijk zeker zijn dat atogepant geen negatieve invloed heeft op hun prestaties.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid is beoordeeld bij 3.852 patiënten met migraine die ten minste één dosis atogepant kregen in klinisch onderzoek. Van deze patiënten werden er 1.225 gedurende ten minste 6 maanden en 826 gedurende 12 maanden dagelijks blootgesteld aan atogepant voor profylaxe. 895 patiënten werden gedurende 24 weken blootgesteld aan atogepant, indien nodig, voor de behandeling van acute migraineaanvallen.

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken van 12 weken voor profylaxe kregen 678 patiënten ten minste één dosis atogepant van 60 mg eenmaal daags en 663 patiënten kregen een placebo. In het placebogecontroleerde klinische onderzoek voor de acute behandeling van migraine kregen 1.195 patiënten ten minste één dosis atogepant van 60 mg en 1.177 patiënten kregen een placebo; de patiënten kregen zowel atogepant als de placebo voor de behandeling van in aanmerking komende migraines.

In placebogecontroleerde onderzoeken voor profylaxe waren de bijwerkingen die het vaakst gemeld werden, misselijkheid (9%), obstipatie (8%) en vermoeidheid/somnolentie (5%). De meeste bijwerkingen waren licht tot matig ernstig. De bijwerking die het vaakst tot stopzetting van de behandeling voor profylaxe leidde, was misselijkheid (0,4%). Misselijkheid (1,3%) was de bijwerking die het vaakst gemeld werd voor acute behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in klinisch onderzoek en tijdens postmarketing zijn gemeld, worden hieronder per systeem/orgaanklasse en frequentie vermeld, waarbij de meest voorkomende bijwerkingen eerst komen. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiecategorie worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen die zijn waargenomen bij gebruik van atogepant

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Acute behandeling van migraine		
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
Onderzoeken	Soms	ALAT/ASAT verhoogd**
Profylaxe van migraine		
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid (bijv. anafylaxie, dyspneu, rash, pruritus, urticaria, gezichtsoedeem)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid Obstipatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid/somnolentie
Onderzoeken	Vaak	Gewichtsafname*
	Soms	ALAT/ASAT verhoogd**

* In klinisch onderzoek gedefinieerd als gewichtsvermindering van ten minste 7% op enig moment.
** Gevallen van verhoging van ALAT/ASAT (gedefinieerd als ≥ 3 x bovengrens van normaal) die tijdelijk in verband werden gebracht met atogepant, zijn waargenomen in klinisch onderzoek, waaronder gevallen met een potentieel positieve voorgeschiedenis van *dechallenge* die binnen 8 weken na stopzetting van de behandeling verdwenen. De totale frequentie van leverenzymverhogingen was echter vergelijkbaar tussen de groep die atogepant kreeg en de groep die placebo kreeg.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek werd atogepant toegediend in enkelvoudige doses van maximaal 300 mg en in meervoudige doses van maximaal 170 mg eenmaal daags. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij lagere doses en er werden geen specifieke toxiciteiten waargenomen. Er is geen antidotum voor atogepant bekend. Bij overdosering moet de behandeling bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, antagonisten van calcitonine-gen-gerelateerd peptide (CGRP), ATC-code: N02CD07

Werkingsmechanisme

Niet-klinische onderzoeken naar receptorbinding en functionele *in-vitro*-onderzoeken duiden op een betrokkenheid van meer dan een receptortype bij de

farmacologische effecten van atogepant. Atogepant vertoont affiniteit voor diverse receptoren van de familie van calcitonine/CGRP-receptoren. Gezien de klinisch relevante vrije plasmaconcentraties van atogepant (C_{max} > 20 nM voor een dosis van 60 mg) en het feit dat CGRP- en amyline-1-receptoren beschouwd worden een rol te spelen bij de pathofysiologie van migraine, zouden de remmende effecten van atogepant op deze receptoren (K_i-waarde respectievelijk 26 pM en 2,4 nM) klinisch relevant kunnen zijn. Het exacte werkingsmechanisme van atogepant bij de profylaxe of behandeling van migraine is echter nog niet vastgesteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Acute behandeling van migraine

De werkzaamheid van AQUIPTA voor de acute behandeling van migraine met of zonder aura bij volwassenen is onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (ECLIPSE). Tijdens de geblindeerde behandelingsperiode van 16 weken werden 1.328 proefpersonen gerandomiseerd naar 1 van 4 reeksgroepen voor het behandelen van 4 in aanmerking komende migraineaanvallen van matige of ernstige hoofdpijnintensiteit met ofwel atogepant 60 mg (3 aanvallen) ofwel een placebo (1 aanval) in een vooraf bepaalde volgorde. Proefpersonen die de geblindeerde periode van het onderzoek voltooiden, behandelden daaropvolgende aanvallen met open-label atogepant 60 mg tot het einde van week 24. Circa 22% van de proefpersonen gebruikte tegelijkertijd migraineprofylaxemedicatie (bijv. topiramaat, amitriptyline, propranolol). Noodmedicatie was toegestaan vanaf 2 uur na het innemen van het onderzoeksgeneesmiddel. Het gelijktijdige gebruik van een geneesmiddel met werking op de CGRP-route was niet toegestaan, noch voor acute noch voor preventieve behandeling van migraine.

Tijdens de dubbelblinde onderzoeksperiode behandelden 1.037 proefpersonen 4 in aanmerking komende migraineaanvallen. De gemiddelde frequentie van migraine bedroeg ongeveer 4 matige tot ernstige migraineaanvallen per maand in de 3 maanden voorafgaand aan de deelname.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was vrijheid van pijn (gedefinieerd als afname in ernst van de hoofdpijn van matige/ernstige pijn naar geen pijn) na 2 uur tijdens aanval 1 (tabel 3). Tot de secundaire eindpunten behoorden afwezigheid van het door de patiënt geïdentificeerde hinderlijkste symptoom na 2 uur, pijnverlichting (gedefinieerd als afname in ernst van de hoofdpijn van matige/ernstige pijn naar milde/geen pijn) na 2 uur en aanhoudende vrijheid van pijn van 2 uur tot 48 uur. AQUIPTA liet voor deze eindpunten statistisch significante en klinisch relevante verbetering zien in vergelijking met de placebo. Voorts werden statistisch significante effecten aangetoond voor secundaire eindpunten van het gebruik van noodmedicatie binnen 24 uur en het vermogen om na 2 uur normaal te functioneren.

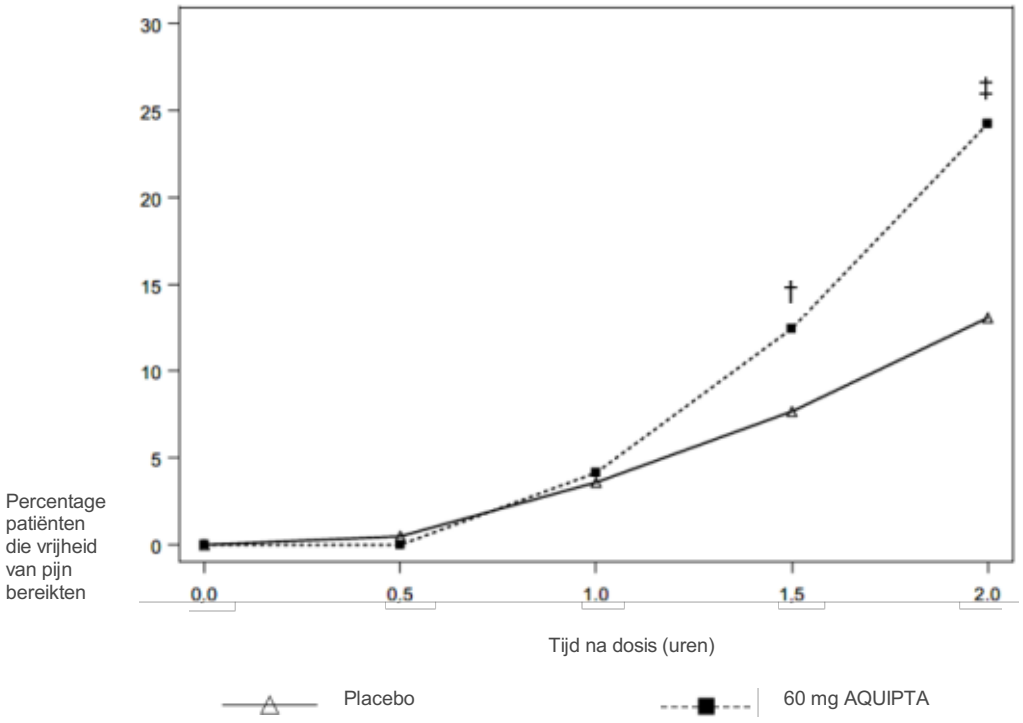
Tabel 3: Werkzaamheidseindpunten tijdens aanval 1 in ECLIPSE

	60 mg AQUIPTA N=602	**Placebo N=612**
Pijnvrij na 2 uur		
% responders	24,3	13,1
Oddsratio (95%-BI)	2,36 (1,76; 3,15)	
p-waarde	< 0,0001[a]	
Vrijheid van het hinderlijkste symptoom[b] na 2 uur		
% responders	43,7	32,7
Oddsratio (95% BI)	1,77 (1,41; 2,24)	
p-waarde	< 0,0001[a]	
Pijnverlichting na 2 uur		
% responders	72,1	54,4
Oddsratio (95%-BI)	2,35 (1,85; 2,98)	
p-waarde	< 0,0001[a]	
Aanhoudende vrijheid van pijn van 2 tot 48 uur		
% responders	16,6	5,7
Oddsratio (95%-BI)	3,62 (2,43; 5,39)	
p-waarde	< 0,0001[a]	

[a] De *p*-waarden zijn aangepast ten behoeve van meerdere vergelijkingen
[b] Door de patiënt geïdentificeerd als misselijkheid (31%), fotofobie (44%) of fonofobie (25%)

Een groter percentage van de patiënten die met 60 mg AQUIPTA werden behandeld, bereikte vrijheid van pijn vanaf 1,5 uur tijdens aanval 1 in vergelijking met patiënten die een placebo kregen (figuur 1). Atogepant liet tevens een klinisch relevant en consequent effect zien bij 26,3% van de patiënten die vrijheid van pijn bereikten na 2 uur bij ten minste 2 van de 3 migraineaanvallen.

Figuur 1: Percentage patiënten die binnen 2 uur vrijheid van pijn bereikten bij aanval 1 in ECLIPSE



† p < 0,001 (niet aangepast ten behoeve van meerdere vergelijkingen)
‡ p < 0,0001 (aangepast ten behoeve van meerdere vergelijkingen)

Profylaxe van migraine

Atogepant is beoordeeld voor de profylaxe van migraine in twee hoofdonderzoeken over het hele migrainespectrum bij chronische en episodische migraine. In het onderzoek bij episodische migraine (ADVANCE) werden patiënten geïncludeerd die voldeden aan de criteria van de *International Classification of Headache Disorders* (ICHD) voor een diagnose van migraine met of zonder aura. In het onderzoek bij chronische migraine (PROGRESS) werden patiënten geïncludeerd die eveneens voldeden aan de ICHD-criteria voor chronische migraine. In beide onderzoeken werden patiënten met myocardinfarct, beroerte of transiënte ischemische aanvallen binnen zes maanden voorafgaand aan de screening uitgesloten.

Episodische migraine

Atogepant is beoordeeld voor de profylaxe van episodische migraine (4 tot 14 migrainedagen per maand) in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek (ADVANCE). Patiënten werden gerandomiseerd naar eenmaal daags 60 mg AQUIPTA (N = 235) of placebo (N = 223) gedurende 12 weken. De patiënten mochten, indien nodig, een behandeling voor acute hoofdpijn gebruiken (dat wil zeggen triptanen, ergotaminederivaten, NSAID's, paracetamol en opioïden). Het gelijktijdige gebruik van een geneesmiddel met werking op de CGRP-route was niet toegestaan, noch voor acute noch voor preventieve behandeling van migraine.

In totaal voltooide 88% van de patiënten de dubbelblinde onderzoeksperiode van 12 weken. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 42 jaar (tussen 18 en 73 jaar), 4% was 65 jaar of ouder, 89% was een vrouw en 83% was wit. De gemiddelde frequentie van migraine in de uitgangssituatie bedroeg ongeveer 8 migrainedagen per maand en was vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen.

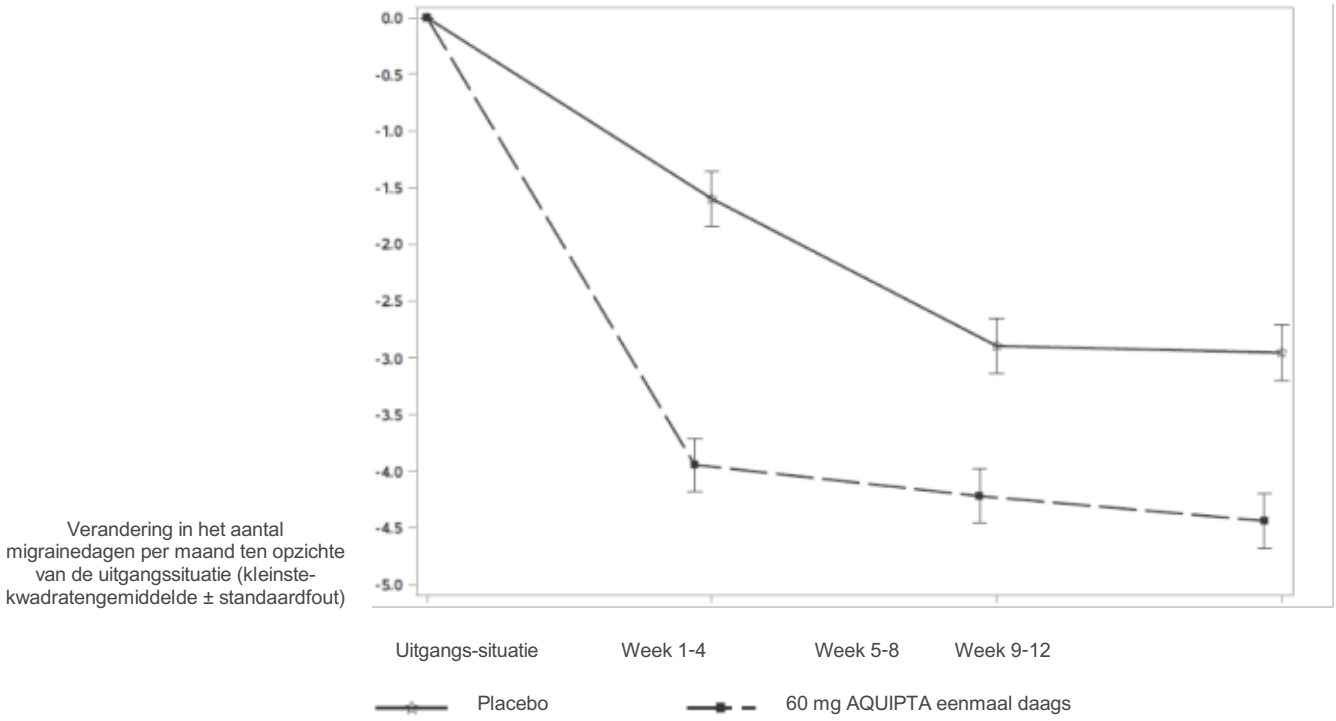
Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in het gemiddelde aantal migrainedagen per maand (*monthly migraine days*, MMD) gedurende de behandelingsperiode van 12 weken. De op multipliciteit gecontroleerde secundaire eindpunten waren onder meer de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in het gemiddelde aantal hoofdpijndagen per maand, de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in het gemiddelde aantal dagen van acuut medicatiegebruik per maand, het percentage patiënten dat een vermindering van ten minste 50% van het gemiddelde aantal migrainedagen per maand (gemiddelde over 3 maanden) bereikte ten opzichte van de uitgangssituatie, en diverse door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten die het functioneren beoordelen. In ADVANCE werden statistisch significante bevindingen aangetoond voor AQUIPTA, in vergelijking met placebo, voor de primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten, zoals wordt samengevat in tabel 4.

Tabel 4: Eindpunten voor de werkzaamheid in ADVANCE

	60 mg AQUIPTA N=226	Placebo N=216
Aantal migrainedagen per maand (MMD) gedurende 12 weken		
Uitgangssituatie	7,8	7,5
Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie	-4,1	-2,5
Verschil met placebo	-1,7	
p-waarde	< 0,001	
Aantal hoofdpijndagen per maand gedurende 12 weken		
Uitgangssituatie	9,0	8,5
Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie	-4,2	-2,5
Verschil met placebo	-1,7	
p-waarde	< 0,001	
Aantal dagen met acuut medicatiegebruik per maand gedurende 12 weken		
Uitgangssituatie	6,9	6,5
Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie	-3,8	-2,3
Verschil met placebo	-1,4	
p-waarde	< 0,001	
≥ 50% MMD-responders gedurende 12 weken		
% responders	59	29
Odds ratio (95%-BI)	3,55 (2,39; 5,28)	
p-waarde	< 0,001	

Figuur 2 toont de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in het aantal migrainedagen per maand in ADVANCE. Patiënten die eenmaal daags met 60 mg AQUIPTA werden behandeld, hadden een grotere gemiddelde afname van het aantal migrainedagen per maand ten opzichte van de uitgangssituatie gedurende de behandelingsperiode van 12 weken dan patiënten die een placebo kregen. In vergelijking met patiënten die een placebo kregen resulteerde toediening van 60 mg AQUIPTA eenmaal daags in een significante vermindering van het gemiddelde aantal migrainedagen per maand in de eerste 4 weken ten opzichte van de uitgangssituatie.

Figuur 2: Verandering in het aantal migrainedagen per maand ten opzichte van de uitgangssituatie in ADVANCE



Werkzaamheid op lange termijn

In een open-label onderzoek waarin 546 patiënten met episodische migraine werden gerandomiseerd naar behandeling met eenmaal daags 60 mg AQUIPTA, bleef de werkzaamheid tot één jaar gehandhaafd. Van de patiënten voltooide 68% (373/546) de behandelingsperiode. De vermindering in het kleinste-kwadratengemiddelde van het aantal migrainedagen per maand in de eerste maand (week 1-4) bedroeg -3,8 dagen en verbeterde tot een vermindering in het kleinste-kwadratengemiddelde van -5,2 dagen in de laatste maand (week 49-52). In week 49-52 rapporteerden ongeveer 84%, 70% en 48% van de patiënten een vermindering van het aantal migrainedagen per maand van respectievelijk ≥ 50%, ≥ 75% en 100%.

Patiënten bij wie eerder 2 tot 4 klassen van orale profylactische behandelingen faalden

In het onderzoek ELEVATE werden 315 volwassen patiënten met episodische migraine, bij wie eerder 2 tot 4 klassen van orale profylactische behandelingen (bijv. topiramaat, tricyclische antidepressiva, bètablokkers) faalden op basis van werkzaamheid en/of verdraagbaarheid, 1:1 gerandomiseerd om ofwel 60 mg atogepant (N = 157) ofwel placebo (N = 158) te krijgen gedurende 12 weken. De resultaten in dit onderzoek kwamen overeen met de belangrijkste bevindingen van eerdere onderzoeken naar de werkzaamheid bij episodische migraine en waren statistisch significant voor primaire en secundaire eindpunten voor de werkzaamheid, waaronder diverse door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten die het functioneren beoordelen. Behandeling met atogepant leidde tot een vermindering van 4,2 dagen in het gemiddelde aantal migrainedagen per maand in vergelijking met 1,9 dagen in de placebogroep ($p<0,001$). In de behandelingsgroep met atogepant bereikte 50,6% (78/154) van de patiënten een vermindering van ten minste 50% van het aantal migrainedagen per maand ten opzichte van de uitgangssituatie in vergelijking met 18,1% (28/155) in de placebogroep (oddsratio [95%-BI]: 4,82 [2,85; 8,14], $p<0,001$).

Chronische migraine

Atogepant is beoordeeld voor de profylaxe van chronische migraine (15 of meer hoofdpijndagen per maand met ten minste 8 migrainedagen) in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek (PROGRESS). Patiënten werden gerandomiseerd naar eenmaal daags 60 mg AQUIPTA (N = 262) of placebo (N = 259) gedurende 12 weken. Een subgroep van patiënten (11%) mocht gelijktijdig één geneesmiddel voor de profylaxe van migraine gebruiken (bijv. amitriptyline, propranolol, topiramaat). De patiënten mochten, indien nodig, een behandeling voor acute hoofdpijn gebruiken (dat wil zeggen triptanen, ergotaminederivaten, NSAID's, paracetamol en opioïden). Patiënten met acuut overgebruik van medicatie en hoofdpijn ten gevolge van overgebruik van medicatie werden ook geïncludeerd. Het gelijktijdige gebruik van een geneesmiddel met werking op de CGRP-route was niet toegestaan, noch voor acute noch voor preventieve behandeling van migraine.

In totaal voltooiden 463 patiënten (89%) het dubbelblinde onderzoek van 12 weken. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 42 jaar (tussen 18 en 74 jaar), 3% was 65 jaar of ouder, 87% was een vrouw en 59% was wit. De gemiddelde frequentie van migraine in de uitgangssituatie bedroeg ongeveer 19 migrainedagen per maand en was vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen.

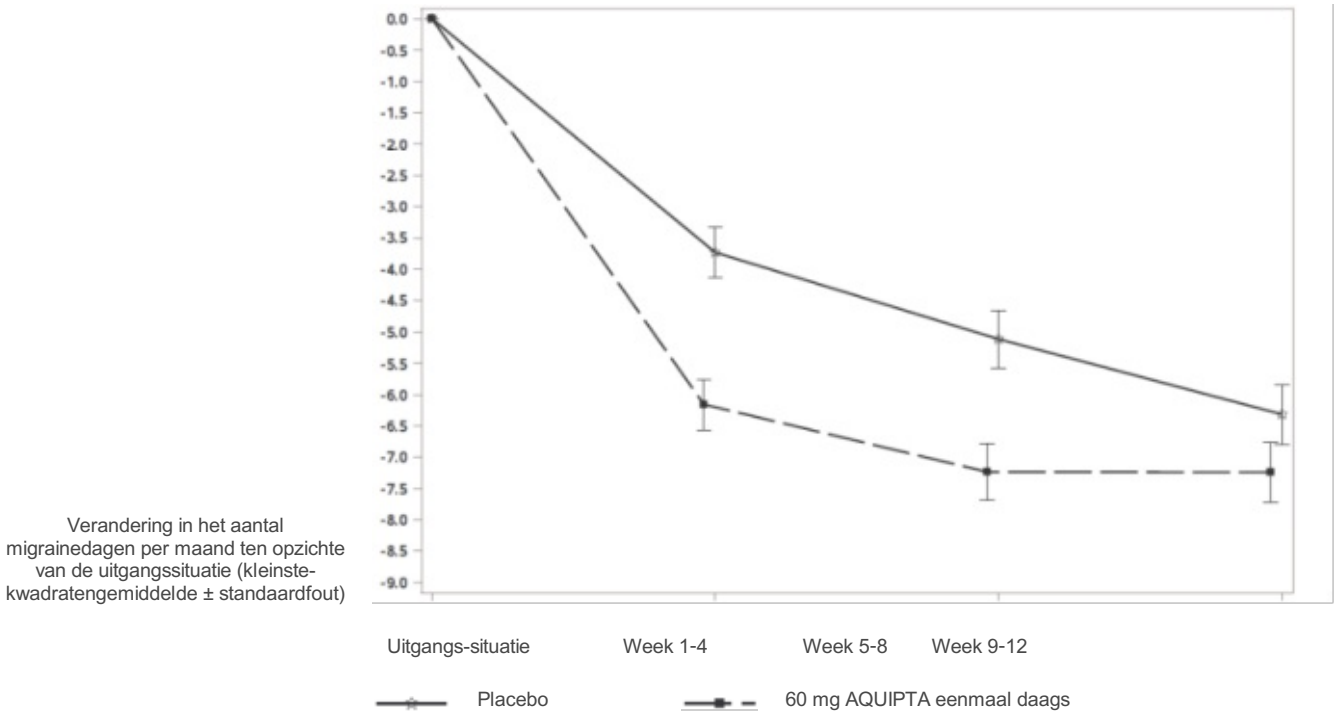
Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in het gemiddelde aantal migrainedagen per maand gedurende de behandelingsperiode van 12 weken. De op multipliciteit gecontroleerde secundaire eindpunten waren onder meer de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in het gemiddelde aantal hoofdpijndagen per maand, de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in het gemiddelde aantal dagen van acuut medicatiegebruik per maand, het percentage patiënten dat een vermindering van ten minste 50% van het gemiddelde aantal migrainedagen per maand (gemiddelde over 3 maanden) bereikte ten opzichte van de uitgangssituatie, en diverse door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten die het functioneren beoordelen. In PROGRESS werden statistisch significante bevindingen aangetoond voor AQUIPTA, in vergelijking met placebo, voor de primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten, zoals wordt samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Eindpunten voor de werkzaamheid in PROGRESS

	60 mg AQUIPTA N=257	Placebo N=249
Aantal migrainedagen per maand (MMD) gedurende 12 weken		
Uitgangssituatie	19,2	19,0
Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie	-6,8	-5,1
Verschil met placebo	-1,7	
p-waarde	0,002	
Aantal hoofdpijndagen per maand gedurende 12 weken		
Uitgangssituatie	21,5	21,4
Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie	-6,9	-5,2
Verschil met placebo	-1,7	
p-waarde	0,002	
Aantal dagen met acuut medicatiegebruik per maand gedurende 12 weken		
Uitgangssituatie	15,5	15,3
Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie	-6,2	-4,1
Verschil met placebo	-2,1	
p-waarde	0,002	
≥ 50% MMD-responders gedurende 12 weken		
% responders	40	27
Odds ratio (95%-BI)	1,90 (1,29; 2,79)	
p-waarde	0,002	

Figuur 3 toont de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in het aantal migrainedagen per maand in PROGRESS. Patiënten die eenmaal daags met 60 mg AQUIPTA werden behandeld, hadden een grotere gemiddelde afname van het aantal migrainedagen per maand ten opzichte van de uitgangssituatie gedurende de behandelingsperiode van 12 weken dan patiënten die een placebo kregen.

Figuur 3: Verandering in het aantal migrainedagen per maand ten opzichte van de uitgangssituatie in PROGRESS



Verdraagbaarheid en werkzaamheid in vergelijking met topiramaat

In de TEMPLE-studie werden 540 volwassen patiënten met episodische of chronische migraine gerandomiseerd en kregen zij gedurende 24 weken tijdens de dubbelblinde fase ofwel 60 mg atogepant eenmaal daags (N = 273), ofwel 50 mg tot 100 mg topiramaat per dag (N = 267) om de verdraagbaarheid, veiligheid en werkzaamheid te beoordelen. Atogepant liet een betere verdraagbaarheid zien dan topiramaat, gebaseerd op het percentage van stopzetting van de behandeling wegens bijwerkingen (atogepant: 12,1%; topiramaat: 29,6%; p<0,0001; primair eindpunt). 64,1% van de patiënten in de atogepantgroep bereikte een afname in migrainedagen per maand van ten minste 50% gedurende de maanden 4 tot 6 van de studie, vergeleken met 39,3% in de topiramaatgroep (p<0,0001).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met AQUIPTA in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de acute behandeling en profylaxe van migrainehoofdpijn (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt atogepant geabsorbeerd met een piekplasmaconcentratie die na ongeveer 1 tot 2 uur wordt bereikt. Na eenmaaldaagse toediening vertoont atogepant een dosisproportionele farmacokinetiek tot 170 mg (ongeveer 3 maal de hoogste aanbevolen dosering) zonder enige accumulatie.

Invloed van voedsel

Wanneer atogepant bij een vetrijke maaltijd werd toegediend, daalden de AUC en de C_{max} met respectievelijk ongeveer 18% en 22%, zonder enig effect op de mediane tijd tot de maximale plasmaconcentratie van atogepant. In de onderzoeken naar de klinische werkzaamheid werd atogepant toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

Distributie

De binding van atogepant aan plasma-eiwitten was niet concentratie-afhankelijk in het bereik van 0,1 tot 10 µM; de ongebonden fractie atogepant in humaan plasma bedroeg ongeveer 4,7%. Na orale toediening bedroeg het gemiddelde schijnbare distributievolume van atogepant (V_z/F) ongeveer 292 liter.

Biotransformatie

Atogepant wordt hoofdzakelijk via metabolisatie geëlimineerd, voornamelijk door CYP3A4. De moederverbinding (atogepant) en een metaboliet bestaande uit glucuronideconjugaat (M23) waren de meest voorkomende circulerende bestanddelen in humaan plasma.

CYP3A4-inductoren

Bij gezonde proefpersonen resulteerde gelijktijdige toediening van atogepant met rifampicine, een sterke CYP3A4-inductor, bij ‘steady state’ in een significante verlaging van de blootstelling aan atogepant (Cmax 30% lager en AUC 60% lager).

Gelijktijdige toediening van atogepant met topiramaat, een lichte CYP3A4-inductor, resulteerde bij ‘steady state’ in een verlaging van de blootstelling aan atogepant (Cmax 24% lager en AUC 25% lager).

Atogepant is *in vitro* geen remmer van CYP3A4, -1A2, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6, MAO-A of UGT1A1 bij klinisch relevante concentraties. Ook is atogepant geen inductor van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 bij klinisch relevante concentraties.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van atogepant is ongeveer 11 uur. De gemiddelde schijnbare orale klaring (CL/F) van atogepant is ongeveer 19 l/uur. Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg ^{14}C-atogepant aan gezonde mannelijke proefpersonen werd 42% en 5% van de dosis als onveranderd atogepant teruggevonden in respectievelijk de feces en de urine.

Transporteiwitten

Atogepant is een substraat van P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 en OAT1. Op basis van een klinisch onderzoek naar interacties met een sterke OATP-remmer wordt aanbevolen de dosis aan te passen bij gelijktijdig gebruik met sterke remmers van OATP. Atogepant is geen substraat van OAT3, OCT2 of MATE1.

Atogepant is geen remmer van P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, NTCP, BSEP, MRP3 of MRP4 bij klinisch relevante concentraties. Atogepant is een zwakke remmer van OATP1B1, OATP1B3, OCT1 en MATE1, maar er worden geen klinisch relevante interacties verwacht.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

De eliminatieroute via de nieren speelt een kleine rol in de klaring van atogepant. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is er geen significant verschil in de farmacokinetiek van atogepant tussen patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (CLcr 30-89 ml/min) en patiënten met een normale nierfunctie (CLcr ≥ 90 ml/min). Aangezien het gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of met terminale nierziekte (CLcr < 30 ml/min) niet is onderzocht, wordt bij deze patiënten het gebruik van 10 mg atogepant aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een reeds bestaande lichte (Child-Pugh-klasse A), matige (Child-Pugh-klasse B) of ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis, was de totale blootstelling aan atogepant respectievelijk 24%, 15% en 38% hoger. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis was de blootstelling aan ongebonden atogepant echter ongeveer 3 maal hoger. Het gebruik van AQUIPTA moet worden vermeden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Overdracht naar de moedermelk

In een onderzoek onder 12 gezonde vrouwen die borstvoeding gaven en tussen 1 en 6 maanden na de bevalling een enkelvoudige orale dosis atogepant 60 mg toegediend kregen, kwamen piekspiegels van atogepant voor in de moedermelk tussen 1 en 3 uur na toediening. De C_{max} en AUC van atogepant in de moedermelk waren met ongeveer 93% significant lager in vergelijking met het plasma van vrouwen. De gemiddelde relatieve dosis voor zuigelingen was ongeveer 0,19% (tussen 0,06 tot 0,33%) van de voor gewicht aangepaste dosis van de moeder met een gemiddelde melk/plasma-verhouding van 0,08 (0,02 tot 0,10). De cumulatieve hoeveelheid atogepant die gedurende 24 uur in de moedermelk werd uitgescheiden was minimaal, namelijk minder dan 0,01 mg.

Andere speciale populaties

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse hadden geslacht, ras en lichaamsgewicht geen significante invloed op de farmacokinetiek (C_{max} en AUC) van atogepant. Daarom hoeft de dosis niet op basis van deze factoren te worden aangepast.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ondanks duidelijke interspecies verschillen in affiniteit van atogepant voor de CGRP-receptor, duiden niet-klinische gegevens niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, fototoxiciteit of carcinogeen potentieel.

Vermindering van de vruchtbaarheid

Orale toediening van atogepant aan mannelijke en vrouwelijke ratten vóór en tijdens het paren en bij vrouwelijke ratten tot en met dag 7 van de dracht, had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen. De plasmablootstelling (AUC) was maximaal ongeveer 15 maal hoger dan die bij de mens na toediening van de maximale aanbevolen dosis voor de mens (*maximum recommended human dose*, MRHD).

Reproductie- en ontwikkelingstoxicologie

Orale toediening van atogepant aan drachtige ratten en konijnen tijdens de organogenese resulteerde in een lager foetaal lichaamsgewicht bij ratten en een hogere incidentie van foetale viscerale variaties en skeletvariaties bij doses die in verband werden gebracht met minimale maternale toxiciteit. Bij de 'no-effect dosis' voor nadelige effecten op de embryofoetale ontwikkeling was de plasmablootstelling (AUC) ongeveer 4 maal hoger bij ratten en 3 maal hoger bij konijnen dan die bij de mens na toediening van de MRHD van 60 mg/dag.

Orale toediening van atogepant aan ratten gedurende de dracht en lactatie leidde tot een niet-nadelig, significant verminderd lichaamsgewicht van de jongen die gehandhaafd bleef tot op volwassen leeftijd. De plasmablootstelling (AUC) bij de 'no-effect dosis' voor pre- en postnatale ontwikkeling was ongeveer 5 maal hoger dan die bij de mens na toediening van de MRHD. Bij zogende ratten resulteerde orale toediening van atogepant in concentraties atogepant in de melk die ongeveer 2 maal hoger waren dan die in het maternale plasma.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polyvinylpyrrolidon-/vinylacetaatcopolymeer
Vitamine E polyethyleenglycolsuccinaat
Mannitol
Microkristallijne cellulose
Natriumchloride
Croscarmellosenatrium
Colloïdaal siliciumdioxide
Natriumstearylfumaraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

AQUIPTA 10 mg tabletten

Blisterverpakkingen van aluminiumfolie en PVC/PE/PCTFE, elk met 7 tabletten.
Verpakkingen met 7, 28 of 98 tabletten.

AQUIPTA 60 mg tabletten

Blisterverpakkingen van aluminiumfolie en PVC/PE/PCTFE met 2 tabletten.
Verpakkingen met 2 tabletten.

Blisterverpakkingen van aluminiumfolie en PVC/PE/PCTFE, elk met 7 tabletten.
Verpakkingen met 7, 28 of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1750/001
EU/1/23/1750/002
EU/1/23/1750/003
EU/1/23/1750/004
EU/1/23/1750/005
EU/1/23/1750/006
EU/1/23/1750/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:11 augustus 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.