

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgilerinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarından şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AQUIPTA 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 10 mg atogepanta eşdeğer 10,3 mg atogepant monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz ila kirli beyaz renkte, çapı 6 mm ve bir yüzünde "A" ve "10" baskısı bulunan yuvarlak bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AQUIPTA, ayda en az 4 migren günü yaşayan erişkinlerde migren profilaksisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde bir kez 60 mg atogepanttır.

Uygulama şekli:

AQUIPTA ağız yoluyla (oral) kullanım içindir. Tabletler bütün halinde yutulmalı ve bölünmemeli, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Tabletler aç veya tok karnına alınabilir.

Atlanan doz

Atlanan doz hatırlanır hatırlanmaz alınmalıdır. Bütün bir gün boyunca unutulmuş olması durumunda, kaçırılan doz atlanmalı ve bir sonraki doz planlandığı zamanda alınmalıdır.

Doz değişiklikleri

Belirli tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı için doz uygulama değişiklikleri Tablo 1'de verilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Tablo 1: Etkileşimlere yönelik doz değişiklikleri

Doz değişiklikleri	Günde bir kez alınması önerilen doz
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri	10 mg
Güçlü OATP inhibitörleri	10 mg

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi [CLcr] 15-29 mL/dk) ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda (CLcr <15 mL/dk) önerilen doz günde bir kez 10 mg'dır. Aralıklı diyalize giren SDBY hastaları için AQUIPTA tercihen diyalizden sonra alınmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda atogepant kullanımından kaçınılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Atogepantın çocuklardaki (<18 yaş) güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon

Popülasyon farmakokinetiği modellemesi, yaşlı ve genç gönüllüler arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik farklılıklar olmadığını göstermektedir. Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları:

AQUIPTA kullanımıyla birlikte anafilaksi, dispne, döküntü, kaşıntı, ürtiker ve yüz ödemi gibi ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). En ciddi reaksiyonlar ilk kullanımdan sonraki 24 saat içinde ortaya çıkar, ancak bazı aşırı duyarlılık reaksiyonları uygulamadan günler sonra da ortaya çıkabilir. Hastalar aşırı duyarlılıkla ilişkili semptomlar konusunda uyarılmalıdır. Bir aşırı duyarlılık reaksiyonu meydana gelirse, AQUIPTA'yı bırakınız ve uygun tedaviyi başlatınız.

Karaciğer yetmezliği:

Atogepant şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

AQUIPTA 10 mg tablet, tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esas olarak 'sodyum içermez'.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP3A4 inhibitörleri

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ör. ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, ritonavir) atogepantın sistemik maruziyetini anlamlı düzeyde arttırabilir. Atogepantın itrakonazol ile birlikte uygulanması sağlıklı gönüllülerde atogepant maruziyetinde (C_{maks} değerinde 2,15 kat ve EAA değerinde 5,5 kat) artışla sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.2). Zayıf veya orta güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulandığında atogepant maruziyetindeki değişikliklerin klinik olarak anlamlı olması beklenmemektedir.

Taşıyıcı inhibitörleri

Organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP) inhibitörleri (ör. rifampisin, siklosporin, ritonavir) atogepantın sistemik maruziyetini anlamlı düzeyde arttırabilir. Atogepantın tek doz rifampisin ile birlikte uygulanması sağlıklı gönüllülerde atogepant maruziyetinde (C_{maks} değerinde 2,23 kat ve EAA değerinde 2,85 kat) artışla sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Sıklıkla birlikte uygulanan tıbbi ürünler

Atogepantın oral kontraseptif bileşenler olan etinil östradiol ve levonorgestrel, parasetamol, naproksen, sumatriptan veya ubrogepant ile birlikte uygulanması, ne atogepant ne de birlikte uygulanan tıbbi ürünler için anlamlı farmakokinetik etkileşimlerle sonuçlanmıştır. Famotidin veya esomeprazol ile birlikte uygulama, atogepant maruziyetinde klinik olarak anlamlı değişikliklerle sonuçlanmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Atogepant, çocuk doğurma potansiyeli bulunan ancak doğum kontrolü kullanmayan kadınlarda önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Atogepant'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik döneminde atogepant kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Atogepantın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen mevcut toksikolojik veriler, atogepantın anne sütüne geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Yenidoğanlar/bebekler için söz konusu olan risk dışlanamamaktadır. Emzirmeyi bırakma veya atogepant tedavisini durdurma/tedaviden kaçınma kararı, anne sütü ile beslenmenin çocuk için sağladığı yarar ve tedavinin kadın için sağladığı yarar göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Atogepantın fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında, atogepant tedavisinin dişi ve erkek fertilesi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Atogepantın araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda somnolansa (uyku hali) neden olabilir. Hastalar, atogepantın performansı olumsuz etkilemediğinden makul ölçüde emin oluncaya kadar araç veya makine kullanmadan önce dikkatli olmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Güvenlilik, klinik çalışmalarda en az bir doz atogepant uygulanan 2.657 migren hastasında değerlendirilmiştir. Bu hastalar arasından 1.225 kişi en az 6 ay boyunca, 826 kişi ise 12 ay boyunca atogepanta maruz kalmıştır.

On iki haftalık, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda 678 hastaya günde bir kez en az bir doz atogepant 60 mg ve 663 hastaya plasebo uygulanmıştır.

En yaygın olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları bulantı (%9), konstipasyon (%8) ve bitkinlik/somnolans (%5) olarak belirlenmiştir. Reaksiyonların çoğu şiddet bakımından hafif veya orta dereceli olmuştur. En yaygın olarak tedavinin sonlandırılmasına neden olan advers reaksiyon bulantı olarak kaydedilmiştir (%0,4).

Advers reaksiyonların tablo haline getirilmiş listesi

Klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerden bildirilen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve görülme sıklığına göre, en sık karşılaşılan reaksiyonlar ilk sırada yer alacak şekilde aşağıda listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) veya bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasında gösterilmiştir.

Tablo 2. Atogepant ile tanımlanmış advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Aşırı duyarlılık (örneğin anafilaksi, dispne, döküntü, kaşıntı, ürtiker, yüzde ödem)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	İştahta azalma
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Mide bulantısı, Konstipasyon (kabızlık)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk/somnolans
Araştırmalar	Yaygın	Vücut ağırlığında azalma*

	Yaygın olmayan	ALT/AST artışı**
--	----------------	------------------

* Klinik araştırmalarda herhangi bir noktada vücut ağırlığında en az %7 azalma olması olarak tanımlanmıştır.

** Klinik araştırmalarda, geçici olarak atogepant ile ilişkili ALT/AST artışları (normalin üst sınırının 3 katı olarak tanımlanmıştır) kaydedilen olgular gözlenmiştir; bu olgular arasında, tedavinin sonlandırılmasından sonraki 8 hafta içinde düzelen, tedavinin kesilmesine bağlı pozitif etki öyküsü bulunan olgular da yer almaktadır. Bununla birlikte, karaciğer enzim düzeylerindeki artışların genel sıklığı atogepant ve plasebo gruplarında benzerlik göstermiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarında atogepant, günde bir kez 300 mg'a kadar tek dozlar ve 170 mg'a kadar çoklu dozlar halinde uygulanmıştır. Advers reaksiyonlar daha düşük dozlarda görülenlerle benzer olmuş ve spesifik toksisite tanımlanmamıştır. Atogepantın bilinen bir antidotu yoktur. Doz aşımının tedavisi, yaşamsal bulguların izlenmesi ve hastanın klinik durumunun gözlemlenmesi dahil olmak üzere genel destekleyici önlemlerden oluşmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sinir sistemi, analjezikler, antimigren ilaçlar, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) antagonistleri

ATC kodu: N02CD07

Etki mekanizması

Klinik dışı reseptör bağlanma çalışmaları ve *in vitro* fonksiyonel çalışmalar, atogepantın farmakolojik etkilerinde birden fazla reseptör tipinin rol oynadığına işaret etmektedir. Atogepant, kalsitonin/CGRP reseptörü ailesinin birçok reseptörüne afinite gösterir. Atogepantın klinik olarak ilişkili serbest plazma konsantrasyonları (60 mg doz için $C_{maks} > 20$ nM) ve CGRP ve amilin-1 reseptörlerinin migren patofizyolojisinde rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda, atogepantın bu reseptörler üzerindeki inhibe edici etkileri (K_i değeri sırasıyla 26 pM ve 2,4 nM) klinik olarak ilişkili olabilir. Bununla birlikte, migren profilaksisinde atogepantın kesin etki mekanizması henüz belirlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Atogepant, migren spektrumu genelinde kronik ve epizodik migrenin araştırıldığı iki pivotal çalışmada migren profilaksisi açısından değerlendirilmiştir. Epizodik migren çalışmasına (ADVANCE), auralı veya aurasız migren tanısına yönelik Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması (ICHD) kriterlerini karşılayan hastalar kaydedilmiştir. Kronik migren çalışmasına (PROGRESS), ayrıca kronik migrene yönelik ICHD kriterlerini de karşılayan hastalar kaydedilmiştir. Her iki çalışmada da taramadan önceki altı ay içinde miyokard enfarktüsü, inme veya geçici iskemik atak geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Epizodik migren

Atogepant randomize, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (ADVANCE) epizodik migren (aylık migren yaşanan gün sayısı 4 ila 14) profilaksisi açısından değerlendirilmiştir. Hastalar 12 hafta boyunca günde bir kez AQUIPTA 60 mg (N=235) veya plasebo (N=223) almak üzere randomize edilmiştir. Hastaların gerektiğinde akut baş ağrısı tedavilerini (ör. triptanlar, ergotamin türevleri, NSAID'ler, parasetamol ve opioidler) kullanmalarına izin verilmiştir. Migrenin akut veya önleyici tedavisi için CGRP yolağı üzerinde etkili olan tıbbi ürünlerin eş zamanlı olarak kullanılmasına izin verilmemiştir.

Hastaların toplamda %88'i 12 haftalık çift kör çalışma dönemini tamamlamıştır. Hastaların ortalama yaşı 42 (aralık: 18-73) olarak belirlenmiştir, %4'ü 65 yaş ve üzerindedir, %89'unu kadın ve %83'ünü beyaz ırka mensup bireyler oluşturmuştur. Başlangıçtaki ortalama migren sıklığı, aylık migren yaşanan yaklaşık 8 gün olarak belirlenmiş ve tedavi grupları arasında benzerlik göstermiştir.

Primer etkililik sonlanım noktası, 12 haftalık tedavi dönemi süresince ortalama aylık migren yaşanan gün sayısında (MMD) başlangıca göre elde edilen değişiklik olarak belirlenmiştir. Multiplisite açısından kontrol edilen sekonder sonlanım noktaları arasında; ortalama aylık baş ağrısı yaşanan gün sayısında başlangıca göre elde edilen değişiklik, ortalama aylık ilaç kullanımı olan gün sayısında başlangıca göre elde edilen değişiklik, ortalama MMD'de başlangıca göre en az %50 oranında azalma elde edilen hastaların oranı (3 aylık ortalama) ve işlevselliğin değerlendirildiği hasta tarafından bildirilen çeşitli sonuç ölçütleri yer almıştır. Tablo 3'te özetlendiği üzere, ADVANCE çalışmasındaki primer ve sekonder etkililik sonlanım noktaları açısından plaseboya kıyasla AQUIPTA için istatistiksel olarak anlamlı bulgular ortaya konulmuştur.

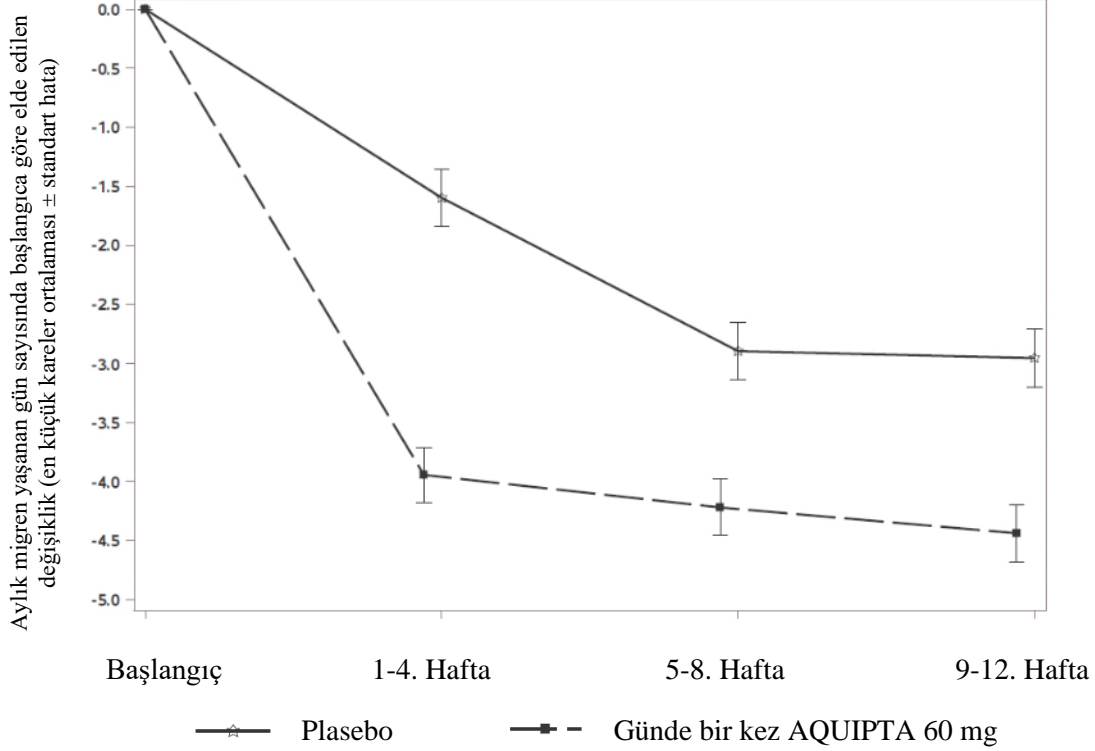
Tablo 3: ADVANCE çalışmasındaki etkililik sonlanım noktaları

	AQUIPTA 60 mg N=226	Plasebo N=216
12 haftalık dönemde aylık migren yaşanan gün sayısı (MMD)		
Başlangıç	7,8	7,5
Başlangıca göre ortalama değişiklik	-4,1	-2,5
Plaseboya kıyasla fark	-1,7	
<i>p</i> değeri	<0,001	
12 haftalık dönemde aylık baş ağrısı yaşanan gün sayısı		
Başlangıç	9,0	8,5
Başlangıca göre ortalama değişiklik	-4,2	-2,5
Plaseboya kıyasla fark	-1,7	
<i>p</i> değeri	<0,001	
12 haftalık dönemde aylık akut ilaç kullanımı olan gün sayısı		
Başlangıç	6,9	6,5
Başlangıca göre ortalama değişiklik	-3,8	-2,3
Plaseboya kıyasla fark	-1,4	
<i>p</i> değeri	<0,001	
12 haftalık dönemde ≥%50 MMD yanıtı elde edilen hastalar		
Yanıt veren hastalar, %	59	29
Odds oranı (%95 GA)	3,55 (2,39; 5,28)	
<i>p</i> değeri	<0,001	

Şekil 1, ADVANCE çalışmasında MMD'de başlangıca göre elde edilen ortalama değişikliği göstermektedir. Günde bir kez AQUIPTA 60 mg tedavisi uygulanan hastalarda, plasebo

uygulanan hastalara kıyasla 12 haftalık tedavi döneminde MMD'de başlangıca göre elde edilen ortalama azalmaların daha fazla olduğu belirlenmiştir. Günde bir kez uygulanan AQUIPTA 60 mg tedavisi, plasebo uygulanan hastalara kıyasla ilk 4 haftalık aralıkta ortalama aylık migren yaşanan gün sayısında başlangıca göre anlamlı düşüşlerle sonuçlanmıştır.

Şekil 1: ADVANCE çalışmasında aylık migren yaşanan gün sayısında başlangıca göre elde edilen değişiklik.



Uzun dönemde etkililik

Etkililik, epizodik migreni olan 546 hastanın günde bir kez AQUIPTA 60 mg almak üzere randomize edildiği açık etiketli bir çalışmada bir yıla kadar süreyle devam etmiştir. Hastaların %68'i (373/546) tedavi dönemini tamamlamıştır. İlk ayda (1-4. haftalar) aylık migren yaşanan gün sayısına ilişkin en küçük kareler ortalamasındaki azalma -3,8 gün olmuş ve son ayda (49-52. haftalar) en küçük kareler ortalamasındaki azalma -5,2 güne yükselmiştir. Hastaların yaklaşık %84'ü, %70'i ve %48'i, 49-52. haftalarda aylık migren yaşanan gün sayısında sırasıyla \geq %50, \geq %75 ve %100 azalma bildirmiştir.

Daha önce 2 ila 4. sınıf oral profilaktik tedavide başarısız olan hastalar

ELEVATE çalışmasında, daha önce 2 ila 4. sınıf oral profilaktik tedavide (örn. topiramet, trisiklik antidepresanlar, beta blokerler) etkililik ve/veya tolere edilebilirliğe göre başarısız olan epizodik migrenli 315 yetişkin hasta, 12 hafta boyunca atogepant 60 mg (N = 157) veya plasebo (N = 158) olmak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Bu çalışmadaki sonuçlar, önceki epizodik migren etkililik çalışmalarının ana bulgularıyla tutarlı bulunmuş olup işlevselliği değerlendiren hasta raporlarının sonuçları da dahil olmak üzere birincil ve ikincil etkililik sonlanım noktaları için istatistiksel olarak anlamlıdır. Atogepant tedavisi, plasebo grubundaki 1,9 güne kıyasla ortalama MMD'de 4,2 günlük bir azalmaya yol açmıştır ($p < 0,001$). Atogepant grubundaki hastaların %50,6'sı (78/154), plasebo grubundaki hastaların %18,1'ine (28/155) kıyasla MMD'de başlangıç seviyesine göre en az %50 azalma elde etmiştir (olasılık oranı [95% CI]: 4,82 [2,85, 8,14], $p < 0,001$).

Kronik migren

Atogepant randomize, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (PROGRESS) kronik migren (migren yaşanan gün sayısının en az 8 ve aylık baş ağrısı yaşanan gün sayısının 15 veya daha fazla olması) profilaksisi açısından değerlendirilmiştir. Hastalar 12 hafta boyunca günde bir kez AQUIPTA 60 mg (N=262) veya plasebo (N=259) almak üzere randomize edilmiştir. Bir hasta alt kümesinde (%11) eş zamanlı bir migren profilaksisi ilacı (ör. amitriptilin, propranolol, topiramet) kullanılmasına izin verilmiştir. Hastaların gerektiğinde akut baş ağrısı tedavilerini (ör. triptanlar, ergotamin türevleri, NSAİİ'ler, parasetamol ve opioidler) kullanmalarına izin verilmiştir. Ayrıca, akut ilaç aşırı kullanımı ve ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı olan hastalar da kaydedilmiştir. Migrenin akut veya önleyici tedavisi için CGRP yolağı üzerinde etkili olan tıbbi ürünlerin eş zamanlı olarak kullanılmasına izin verilmemiştir.

Toplamda 463 (%89) hasta 12 haftalık çift kör çalışma dönemini tamamlamıştır. Hastaların ortalama yaşı 42 (aralık: 18-74) olarak belirlenmiştir, %3'ü 65 yaş ve üzerindedir, %87'sini kadın ve %59'unu beyaz ırka mensup bireyler oluşturmuştur. Başlangıçtaki ortalama migren sıklığı, aylık migren yaşanan yaklaşık 19 gün olarak belirlenmiş ve tedavi grupları arasında benzerlik göstermiştir.

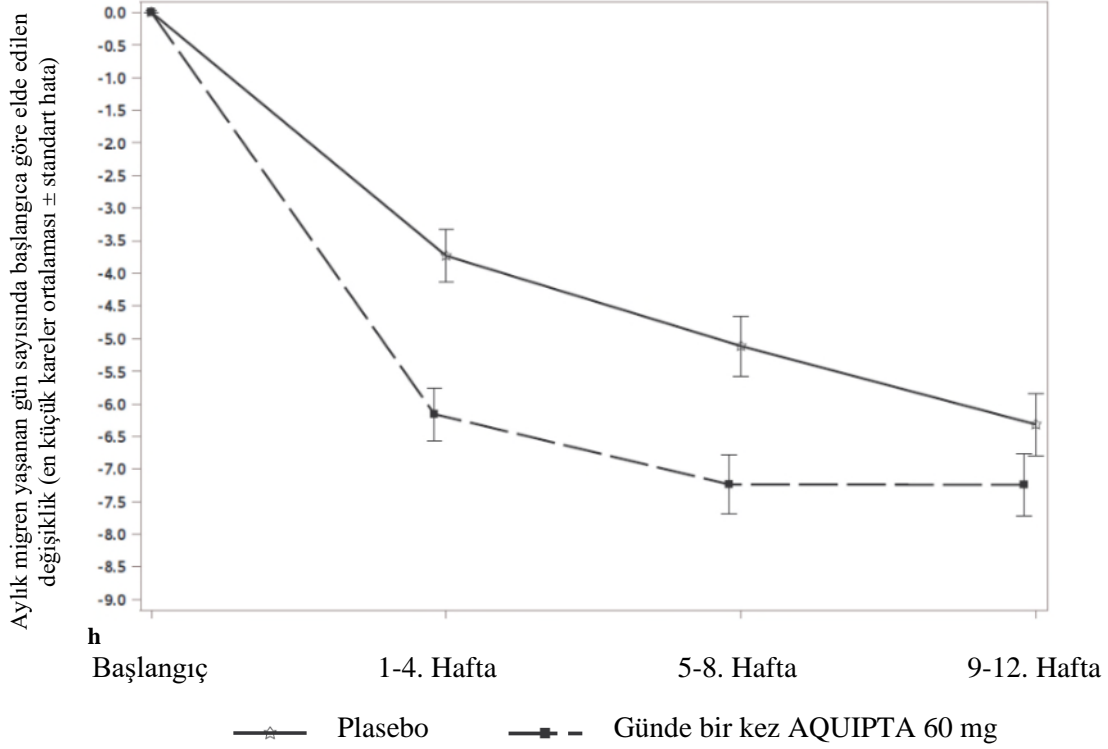
Primer etkililik sonlanım noktası, 12 haftalık tedavi dönemi süresince ortalama MMD sayısında başlangıca göre elde edilen değişiklik olarak belirlenmiştir. Multiplisite açısından kontrol edilen sekonder sonlanım noktaları arasında; ortalama aylık baş ağrısı yaşanan gün sayısında başlangıca göre elde edilen değişiklik, ortalama aylık akut ilaç kullanımı olan gün sayısında başlangıca göre elde edilen değişiklik, ortalama MMD'de başlangıca göre en az %50 oranında azalma elde edilen hastaların oranı (3 aylık ortalama) ve işlevselliğin değerlendirildiği hasta tarafından bildirilen çeşitli sonuç ölçütleri yer almıştır. Tablo 4'te özetlendiği üzere, PROGRESS çalışmasına yönelik primer ve sekonder etkililik sonlanım noktaları açısından plaseboya kıyasla AQUIPTA için istatistiksel olarak anlamlı bulgular ortaya konulmuştur.

Tablo 4: PROGRESS çalışmasındaki etkililik sonlanım noktaları

	AQUIPTA 60 mg N=257	Plasebo N=249
12 haftalık dönemde aylık migren yaşanan gün sayısı (MMD)		
Başlangıç	19,2	19,0
Başlangıca göre ortalama değişiklik	-6,8	-5,1
Plaseboya kıyasla fark	-1,7	
<i>p</i> değeri	0,002	
12 haftalık dönemde aylık baş ağrısı yaşanan gün sayısı		
Başlangıç	21,5	21,4
Başlangıca göre ortalama değişiklik	-6,9	-5,2
Plaseboya kıyasla fark	-1,7	
<i>p</i> değeri	0,002	
12 haftalık dönemde aylık akut ilaç kullanımı olan gün sayısı		
Başlangıç	15,5	15,3
Başlangıca göre ortalama değişiklik	-6,2	-4,1
Plaseboya kıyasla fark	-2,1	
<i>p</i> değeri	0,002	
12 haftalık dönemde \geq%50 MMD yanıtı elde edilen hastalar		
Yanıt veren hastalar, %	40	27
Odds oranı (%95 GA)	1,90 (1,29; 2,79)	
<i>p</i> değeri	0,002	

Şekil 2, PROGRESS çalışmasında MMD'de başlangıca göre elde edilen ortalama değışikliği göstermektedir. Günde bir kez AQUIPTA 60 mg tedavisi uygulanan hastalarda, plasebo uygulanan hastalara kıyasla 12 haftalık tedavi döneminde MMD'de başlangıca göre elde edilen ortalama azalmaların daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Şekil 2: PROGRESS çalışmasında aylık migren yaşanan gün sayısında başlangıca göre elde edilen değışiklik.



Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, migren baş ağrılarının profilaksisi için bir veya daha fazla sayıda pediyatrik popülasyon alt grubunda AQUIPTA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için Bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben, atogepant yaklaşık 1 ila 2 saatte pik plazma konsantrasyonlarına ulaşarak absorbe edilmektedir. Günde bir kez doz uygulamasını takiben, atogepant 170 mg'a kadar (önerilen en yüksek dozun yaklaşık 3 katı) dozla orantılı farmakokinetik özellikler sergilemekte ve birikim görülmemektedir.

Gıdaların etkisi

Atogepant yağ içeriği yüksek bir öğünle birlikte uygulandığında, EAA ve C_{maks} sırasıyla yaklaşık %18 ve %22 oranında azalmış, maksimum atogepant plazma konsantrasyonuna ulaşılıncaya kadar geçen medyan süre üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Atogepant, klinik etkililik çalışmalarında açlık/tokluk durumuna bakılmaksızın uygulanmıştır.

Dağılım

Atogepantın plazma proteinlerine bağlanma oranının 0,1 ila 10 µM aralığında konsantrasyona bağlı olmadığı görülmüştür; bağlanmamış atogepant fraksiyonu oranının insan plazmasında yaklaşık %4,7 olduğu belirlenmiştir. Oral uygulamadan sonra atogepantın ortalama görünür dağılım hacmi (V_z/F) yaklaşık 292 L'dir.

Biyotransformasyon

Atogepant, büyük ölçüde CYP3A4 metabolizması aracılığıyla elimine edilmektedir. Ana bileşik (atogepant) ve bir glukuronid konjugatı metaboliti (M23), insan plazmasında dolaşımda en yaygın olarak bulunan bileşenler olarak belirlenmiştir.

CYP3A4 indükleyicileri

Atogepantın kararlı durumdaki rifampisin (güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi) ile birlikte uygulanması, sağlıklı gönüllülerde atogepant maruziyetinde (C_{maks} %30 ve EAA %60) anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır.

Atogepantın kararlı durumdaki topiramet (hafif CYP3A4 indükleyicisi) olan ile birlikte uygulanması, atogepant maruziyetinde (C_{maks} %24 ve EAA %25) azalma ile sonuçlanmıştır.

In vitro koşullarda, atogepant klinik olarak ilişkili konsantrasyonlarda bir CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, MAO-A veya UGT1A1 inhibitörü değildir. Atogepant ayrıca klinik olarak ilişkili konsantrasyonlarda bir CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4 indükleyicisi değildir.

Eliminasyon:

Atogepantın eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 11 saattir. Atogepantın ortalama görünür oral klirensi (CL/F) yaklaşık 19 l/saattir. Sağlıklı erkek gönüllülere tek doz oral 50 mg ¹⁴C-atogepant uygulanmasını takiben, dozun %42'si ve %5'i sırasıyla feçeste ve idrarda değişmemiş atogepant olarak geri kazanılmıştır.

Taşıyıcılar

Atogepant bir P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ve OAT1 substratıdır. Güçlü bir OATP inhibitörüyle yapılan klinik etkileşim çalışmasına dayalı olarak, güçlü OATP inhibitörleriyle eş zamanlı kullanım için dozun ayarlanması önerilmektedir. Atogepant bir OAT3, OCT2 veya MATE1 substratı değildir.

Atogepant, klinik olarak ilişkili konsantrasyonlarda bir P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, NTCP, BSEP, MRP3 veya MRP4 inhibitörü değildir. Atogepant, zayıf bir OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ve MATE1 inhibitörüdür ancak klinik olarak anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Renal eliminasyon yolu, atogepantın klirensinde küçük bir rol oynamaktadır. Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ($CL_{Cr} \geq 30-89$ ml/dk) böbrek fonksiyonu normal olanlara ($CL_{Cr} 90$ ml/dk) göre atogepantın farmakokinetiğinde anlamlı bir fark yoktur. Şiddetli böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığı (SDBH; $CL_{Cr} < 30$ ml/dk) olan hastalar üzerinde araştırma yapılmadığından, bu hastalarda atogepant 10 mg kullanımı önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Daha önceden mevcut hafif (Child-Pugh Sınıf A), orta (Child-Pugh Sınıf B) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda, toplam atogepant maruziyeti

sırasıyla %24, %15 ve %38 oranında artmıştır. Bununla birlikte, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda bağlı olmayan atogepant maruziyetinin yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda AQUIPTA kullanımından kaçınılmalıdır.

Diğer özel popülasyonlar:

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, cinsiyet, ırk ve vücut ağırlığının atogepantın farmakokinetiği (C_{maks} ve EAA) üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. Dolayısıyla, bu faktörlere bağlı olarak herhangi bir doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Atogepantın CGRP reseptörü afinitesi bakımından türler arasında belirgin farklılıklar olmasına rağmen, klinik dışı veriler; konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, fototoksosite veya karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayalı olarak insanlarda atogepant için özel bir tehlikenin söz konusu olmadığını ortaya koymaktadır.

Fertilite bozukluğu

Atogepantın erkek ve dişi sıçanlara çiftleşme öncesinde ve döneminde oral yoldan uygulanması ve dişilerde gebeliğin 7. gününe kadar uygulamaya devam edilmesi, fertilite veya üreme performansı üzerinde herhangi bir advers etkiye yol açmamıştır. Plazma maruziyetleri (EAA), önerilen maksimum insan dozunda (MRHD) insanlardakinin yaklaşık 15 katına kadar çıkmaktadır.

Üreme ve gelişim toksisitesi

Organogenez döneminde gebe sıçanlara ve tavşanlara oral atogepant uygulaması, sıçanlarda fetal vücut ağırlığında azalma ve minimum maternal toksisite ile ilişkili dozlarda fetal visceral varyasyonların ve iskelet sistemiyle ilişkili varyasyonların insidansında artışla sonuçlanmıştır. Embriyofetal gelişim üzerindeki advers etkiler açısından herhangi bir etkinin gözlemlenmediği doz düzeyinde, plazma maruziyetinin (EAA), 60 mg/gün olan MRHD'de insanlarda gözlemlenenin sıçanlarda yaklaşık 4 katı, tavşanlarda ise 3 katı olduğu belirlenmiştir.

Gebelik ve emzirme dönemi boyunca sıçanlara oral atogepant uygulanması, yavru vücut ağırlığında advers olmayan ve erişkinliğe kadar devam eden anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır. Prenatal ve postnatal gelişim açısından herhangi bir etkinin gözlemlenmediği dozda plazma maruziyeti (EAA), MRHD'de insanlarda gözlemlenenin yaklaşık 5 katı olmuştur. Laktasyon dönemindeki sıçanlarda, atogepant ile oral doz uygulaması, anne sütünde maternal plazmadakinden yaklaşık 2 kat daha yüksek atogepant düzeyleriyle sonuçlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Polivinilpirolidon/Vinil asetat kopolimeri
E vitamini polietilen glikol süksinat
Mannitol
Mikrokristalize selüloz
Sodyum klorür
Kroskarmelloz sodyum
Koloidal silikon dioksit
Sodyum stearil fumarat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf mr

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliėi ve içeriėi

Her birinde 7 tablet bulunan alüminyum folyo ve PVC/PE/PCTFE blisterler.
Ambalajlar 28 tablet içermektedir.

6.6 Beėeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamığ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliėi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliėi’ne’’ uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar San. ve Tic. Ltd. Őti.
Barbaros Mah. Begonya Sk. Nidakule Ataėehir
Batı Blok No: 1 İç Kapı No: 33
34746 Ataėehir / İstanbül

Tel: 0216 633 23 00

Faks: 0216 425 85 39

8. RUHSAT NUMARASI

2026/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.01.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ:

29.01.2026