

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VYDURA 75 mg tabletti, kylmäkuivattu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kylmäkuivattu tabletti sisältää rimegepanttisulfaattia määrän, joka vastaa 75 mg:aa rimegepanttia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kylmäkuivattu.

Kylmäkuivattu tabletti on valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, 14 mm halkaisijaltaan, ja siihen on kaiverrettu symboli .

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VYDURA on tarkoitettu

- aikuisten aurallisen tai aurattoman migreenin akuuttiin hoitoon
- episodisen migreenin ennaltaehkäisevään hoitoon aikuisille, joilla on vähintään 4 migreenikohtausta kuukaudessa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Migreenin akuutti hoito

Suosittelun annos on 75 mg rimegepanttia kerran päivässä tarpeen mukaan.

Migreenin ennaltaehkäisy

Suosittelun annos on 75 mg rimegepanttia joka toinen päivä tai joka päivä. Hoito-ohjelma on valittava potilaalle yksilöllisesti tehon ja siedettävyyden perusteella.

Enimmäisannos vuorokautta kohden on 75 mg rimegepanttia.

VYDURA-valmisteen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Samanaikaiset lääkevalmisteet

Jos rimegepanttiannos otetaan samanaikaisesti kohtalaisen CYP3A4:n estäjän tai voimakkaan P-glykoproteiinin (P-gp) estäjän kanssa, on odotettava vähintään 48 tuntia ennen seuraavan rimegepanttiannoksen ottamista (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat) potilaat

Rimegepantin käytöstä vähintään 65-vuotiaille potilaille on vain vähän kokemusta. Annosta ei tarvitse muuttaa, koska ikä ei vaikuta rimegepantin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Vaikea munuaisten vajaatoiminta suurensi vapaan lääkeaineen AUC-arvoa yli 2-kertaisesti, mutta kokonais-AUC suureni alle 50 % (ks. kohta 5.2). Usein toistuvassa käytössä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on noudatettava varovaisuutta. Rimegepanttia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai jotka saavat dialyysihoitoa. Rimegepantin käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää (Child-Pugh A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh B) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Rimegepantin pitoisuus plasmassa (vapaan lääkeaineen AUC) oli huomattavasti suurempi vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavilla tutkittavilla (ks. kohta 5.2). Rimegepantin käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

VYDURA-valmisteen turvallisuutta pediatrien (< 18 vuoden ikäisten) potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

VYDURA on tarkoitettu suun kautta otettavaksi.

Kylmäkuivattu tabletti asetetaan kielen päälle tai alle. Tabletti hajoaa suussa, eikä sitä tarvitse ottaa nesteen kanssa.

Potilaita on neuvottava avaamaan läpipainopakkaus kuivin käsin ja lukemaan pakkausselosteessa olevat täydelliset ohjeet.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien hengenahdistusta ja ihottumaa, on esiintynyt alle 1 %:lla potilaista, jotka ovat saaneet rimegepanttihoitoa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Yliherkkyysreaktioita, myös vakavia yliherkkyysreaktioita, kuten anafylaktisia reaktioita, on raportoitu kliinisessä tutkimusvaiheessa ja markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Jotkin yliherkkyysreaktiot voivat ilmentyä päivien kuluttua annoksen ottamisesta. Yliherkkyysreaktion tapauksessa rimegepantin käyttö on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa.

VYDURA-valmistetta ei suositella:

- potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)
- potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) (ks. kohta 4.2)
- samanaikaiseen käyttöön voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5)
- samanaikaiseen käyttöön voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n indusoidijien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rimegepanti on CYP3A4:n sekä effluksikuljettajaproteiinien P-gp (P-glykoproteiini) ja BCRP (rintasyöpäresistenssiproteiini) substraatti (ks. kohta 5.2).

CYP3A4:n estäjät

CYP3A4:n estäjät suurentavat rimegepantin pitoisuutta plasmassa. Rimegepantin käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (esim. klaritromysiini, itrakonatsoli, ritonaviiri) ei suositella (ks. kohta 4.4). Rimegepantin anto samanaikaisesti itrakonatsolin kanssa lisäsi rimegepanttialtistusta huomattavasti (AUC suureni 4-kertaisesti ja $C_{\max}$ 1,5-kertaisesti).

Rimegepantin käyttö samanaikaisesti CYP3A4:ää kohtalaisesti estävien lääkevalmisteiden kanssa (esim. diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli) saattaa lisätä rimegepanttialtistusta. Rimegepantin anto samanaikaisesti flukonatsolin kanssa lisäsi rimegepanttialtistusta (AUC suureni 1,8-kertaisesti) ilman merkittävää vaikutusta $C_{\max}$ -arvoon. Jos rimegepanttiannos otetaan samanaikaisesti kohtalaisen CYP3A4:n estäjän (kuten flukonatsolin) kanssa, on odotettava vähintään 48 tuntia ennen seuraavan rimegepanttiannoksen ottamista (ks. kohta 4.2).

CYP3A4:n indusoiijat

CYP3A4:n indusoiijat pienentävät rimegepantin pitoisuutta plasmassa. VYDURA-valmisteen käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n indusoiijien kanssa (esim. fenobarbitaali, rifampisiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) tai kohtalaisten CYP3A4:n indusoiijien kanssa (esim. bosentaani, efavirensi, modafiniili) ei suositella (ks. kohta 4.4). CYP3A4:ää indusoiva vaikutus saattaa kestää jopa 2 viikkoa voimakkaan tai kohtalaisen CYP3A4:n indusoiijan käytön lopettamisen jälkeen. Rimegepantin anto samanaikaisesti rifampisiinin kanssa vähensi rimegepanttialtistusta huomattavasti (AUC pieneni 80 % ja $C_{\max}$ 64 %), mikä saattaa heikentää lääkeaineen tehoa.

Vain P-gp:n ja BCRP:n estäjät

Effluksikuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP estäjät saattavat suurentaa rimegepantin pitoisuutta plasmassa. Jos VYDURA otetaan samanaikaisesti voimakkaan P-gp:n estäjän (kuten siklosporiinin, verapamiilin tai kinidiinin) kanssa, on odotettava vähintään 48 tuntia ennen seuraavan VYDURA-annoksen ottamista (ks. kohta 4.2). Rimegepantin anto samanaikaisesti siklosporiinin kanssa (voimakas P-gp:n ja BCRP:n estäjä) tai kinidiinin kanssa (selektiivinen P-gp:n estäjä) lisäsi rimegepanttialtistusta huomattavasti (AUC ja $C_{\max}$ suurenlivat yli 50 % mutta alle 2-kertaisesti).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja rimegepantin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa rimegepanti ei ollut letaali alkioille, eikä teratogeenisuutta havaittu kliinisesti edustavilla altistuksilla. Alkioiden ja sikiöiden kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia (sikiöiden painon alentumista ja luustomuutosten lisääntymistä rotilla) havaittiin ainoastaan emolle myrkyllisillä altistustasoilla (noin 200kertainen kliininen altistus), kun rimegepanttia annettiin tiineyden aikana (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi VYDURA-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Yksikeskustutkimuksessa, jossa 12:lle imettävälle naiselle annettiin 75 mg:n kerta-annos rimegepanttia, rimegepanttia havaittiin minimaalisina pitoisuuksina rintamaidossa. Suhteellinen osuus äidin annoksesta, jonka arvioidaan kulkeutuvan imeväiseen, on alle 1 %. Ei ole olemassa tietoja rimegepantin vaikutuksesta maidontuotantoon. Rintaruokinnan hyödyt imeväisen kehitykselle ja terveydelle, äidin VYDURA-valmisteen kliininen tarve sekä rimegepantin tai äidin sairauden

aiheuttamat mahdolliset rintaruokittavaan imeväiseen kohdistuvat haittavaikutukset on huomioitava kokonaisuudessaan.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu kliinisesti oleellisia vaikutuksia naaraiden ja urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

VYDURA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus migreenin akuutissa hoidossa oli pahoinvointi (1,2 %). Suurin osa haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Yliherkkyyttä, mukaan lukien hengenahdistusta ja vaikeaa ihottumaa, esiintyi alle 1 %:lla hoitoa saaneista potilaista.

Yleisimpiä haittavaikutuksia migreenin ennaltaehkäisyssä olivat pahoinvointi (3,3 % joka toinen päivä toteutetulla hoito-ohjelmalla; 3,5 % joka päivä toteutetulla hoito-ohjelmalla) ja ummetus (1,0 % joka toinen päivä toteutetulla hoito-ohjelmalla; 3,5 % joka päivä toteutetulla hoito-ohjelmalla). Suurin osa haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Haittavaikutusten yleisyys migreenin ennaltaehkäisyssä perustuu yhdistettyihin tietoihin 831 tutkittavasta, joista 229 tutkittavaa sai rimegepanttia joka päivä 12 viikon ajan ja 602 tutkittavaa sai rimegepanttia joka toinen päivä 12 viikon ajan.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmäluokittain ja seuraavan yleisyysluokituksen (CIOMS III) mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 1: Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Akuutti hoito		
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio ^a Yliherkkyyys, mukaan lukien hengenahdistus ja vaikea ihottuma	Melko harvinainen Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen
Ennaltaehkäisy		
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio ^a Yliherkkyyys ^a	Tuntematon Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, ummetus	Yleinen

^a Markkinoille tulon jälkeen tunnistettu lääkkeen haittavaikutus.

Pitkäaikainen turvallisuus

Rimegepantin pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin kahdessa 1 vuoden pituisessa, avoimessa jatkotutkimuksessa, joissa yhteensä 1 662 potilasta sai rimegepanttia vähintään 6 kuukauden ajan ja 740 potilasta 12 kuukauden ajan akuuttina tai ennaltaehkäisevänä (annostus joka toinen päivä sekä tarvittaessa) hoitona.

Lisäksi tehtiin ennalta ehkäisevää hoitoa koskenut avoin turvallisuustutkimus (annostus joka päivä), jossa 250 potilasta sai rimegepanttia enintään 24 viikon ajan.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyyssreaktiot

Yliherkkyyttä, mukaan lukien hengenahdistusta ja vaikeaa ihottumaa, esiintyi alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa kliinisissä tutkimuksissa. Yliherkkyyssreaktiot voivat ilmaantua päivien kuluttua annoksen ottamisesta, ja viivästynyttä vakavaa yliherkkyyttä on esiintynyt.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Rimegepantin yliannostuksesta on vain vähän kliinistä kokemusta. Yliannostusoireita ei ole raportoitu. Rimegepantin yliannostusta on hoidettava tukemalla ja tarkkailemalla elintoimintoja ja seuraamalla potilaan kliinistä tilaa. Rimegepantin yliannostuksen hoitoon ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Suuren seerumin proteiineihin sitoutumisensa vuoksi on epätodennäköistä, että rimegepanti poistuu merkittävässä määrin dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP) antagonistit, ATC-koodi: N02CD06

Vaikutusmekanismi

Rimegepanti sitoutuu selektiivisesti suurella affiniteetilla ihmisen kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP) reseptoriin ja estää sen toimintaa.

Suhdetta rimegepantin farmakodynamiikan ja sen kliinisen vaikutuksen taustalla olevien mekanismien välillä ei tunneta.

Kliininen teho: akuutti hoito

VYDURA-valmisteen tehoa aurallisen ja aurattoman migreenin akuutissa hoidossa arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset 1–3). Potilaita neuvottiin hoitamaan keskivaikeaa tai vaikeaa migreenipäänsärkyä. Apulääkityksen (NSAID-lääkkeiden, parasetamolin ja/tai pahoinvointilääkkeen) käyttö sallittiin 2 tuntia alkuperäisen hoidon jälkeen. Muun tyyppisiä apulääkkeitä, kuten triptaaneja, ei sallittu alkuperäisen hoidon jälkeisten 48 tunnin aikana. Noin 14 % potilaista käytti lähtötilanteessa migreeniä ennaltaehkäiseviä lääkevalmisteita. Kukaan tutkimuksen 1 potilaista ei käyttänyt samanaikaisesti ennaltaehkäiseviä CGRP-reittiin vaikuttavia lääkevalmisteita.

Ensisijaiset tehoanalyysit tehtiin potilailla, jotka hoitivat keskivaikeaa tai vaikeaa migreenipäänsärkyä. Kivuttomuus määriteltiin keskivaikean tai vaikean päänsäryn täydelliseksi helpottumiseksi, ja kaikkein

häiritsevintä oiretta (MBS-oiretta) koskeva oireettomuus (MBS-oireettomuus) määriteltiin potilaan itse ilmoittaman MBS-oireen (valonarkuuden, ääniarkuuden tai pahoinvoinnin) puuttumiseksi. Yleisin MBS-oire niillä potilailla, jotka valitsivat MBS-oireen, oli valonarkuus (54 %), toiseksi yleisin pahoinvointi (28 %) ja kolmanneksi yleisin ääniarkuus (15 %).

Niiden potilaiden prosenttiosuus tutkimuksessa 1, jotka olivat saavuttaneet migreenikivuttomuuden ja MBS-oireettomuuden 2 tunnin jälkeen kerta-annoksen ottamisesta, oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi VYDURA-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (taulukko 2). Lisäksi VYDURA-valmisteella todettiin tilastollisesti merkitsevä vaikutus lumelääkkeeseen verrattuna myös seuraavien muiden tehopäätetapahtumien osalta: kivun lievittyminen 2 tunnin kohdalla, kivuttomuuden jatkuminen 2 tunnin jälkeen 48 tuntiin asti, apulääkityksen käyttö 24 tunnin sisällä ja normaali toimintakyky 2 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Yhden kohtauksen hoitoa koskevissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa pivotaalitutkimuksissa 2 ja 3 migreenipotilaat saivat 75 mg:n kerta-annoksen rimegepanttia biologisesti samanarvoisena lääkemuotona.

Taulukko 2: Migreeniä koskevan tehon päätetapahtumat akuuttia hoitoa koskevissa tutkimuksissa

	Tutkimus 1		Tutkimus 2		Tutkimus 3	
	VYDURA 75 mg	Lumelääke	Rimegepantti 75 mg	Lumelääke	Rimegepantti 75 mg	Lumelääke
Kivuttomuus 2 tunnin kohdalla						
n/N*	142/669	74/682	105/537	64/535	104/543	77/541
Vasteen saavuttaneiden osuus (%)	21,2	10,9	19,6	12,0	19,2	14,2
Ero lumelääkkeeseen (%)	10,3		7,6		4,9	
p-arvo		< 0,0001 ^a		0,0006 ^a		0,0298 ^a
MBS-oireettomuus 2 tunnin kohdalla						
n/N*	235/669	183/682	202/537	135/535	199/543	150/541
Vasteen saavuttaneiden osuus (%)	35,1	26,8	37,6	25,2	36,6	27,7
Ero lumelääkkeeseen (%)	8,3		12,4		8,9	
p-arvo		0,0009 ^a		< 0,0001 ^a		0,0016 ^a
Kivun lievittyminen 2 tunnin kohdalla						
n/N*	397/669	295/682	312/537	229/535	304/543	247/541
Vasteen saavuttaneiden osuus (%)	59,3	43,3	58,1	42,8	56,0	45,7
Ero lumelääkkeeseen (%)	16,1		15,3		10,3	
p-arvo		< 0,0001 ^a		< 0,0001 ^a		0,0006 ^a
Kivuttomuuden jatkuminen 2 tunnin jälkeen 48 tuntiin asti						
n/N*	90/669	37/682	53/537	32/535	63/543	39/541
Vasteen saavuttaneiden osuus (%)	13,5	5,4	9,9	6,0	11,6	7,2
Ero lumelääkkeeseen (%)	8,0		3,9		4,4	
p-arvo		< 0,0001 ^a		0,0181 ^b		0,0130 ^b

*n/N = vasteen saavuttaneiden lukumäärä / potilaiden lukumäärä kyseisessä hoitoryhmässä

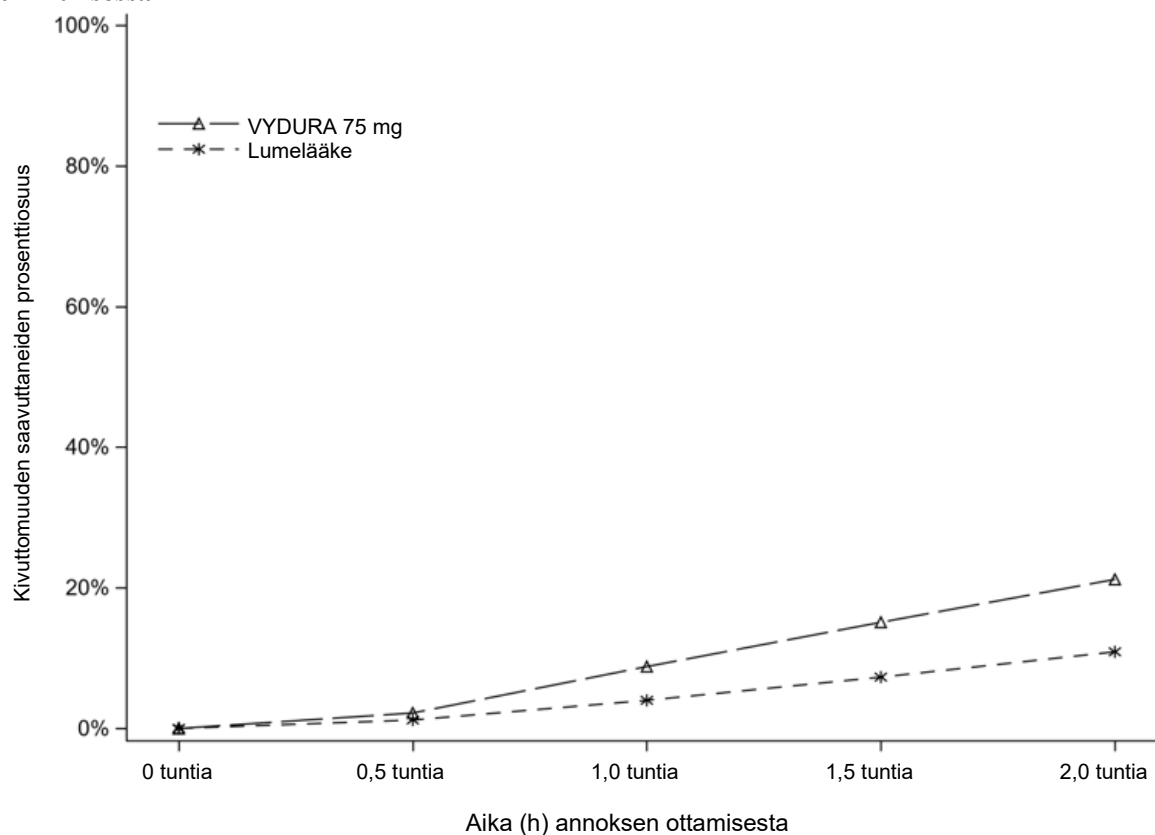
^a Merkitsevä p-arvo hierarkkisessa testauksessa

^b Nimellinen p-arvo hierarkkisessa testauksessa

MBS = kaikkein häiritsevin oire

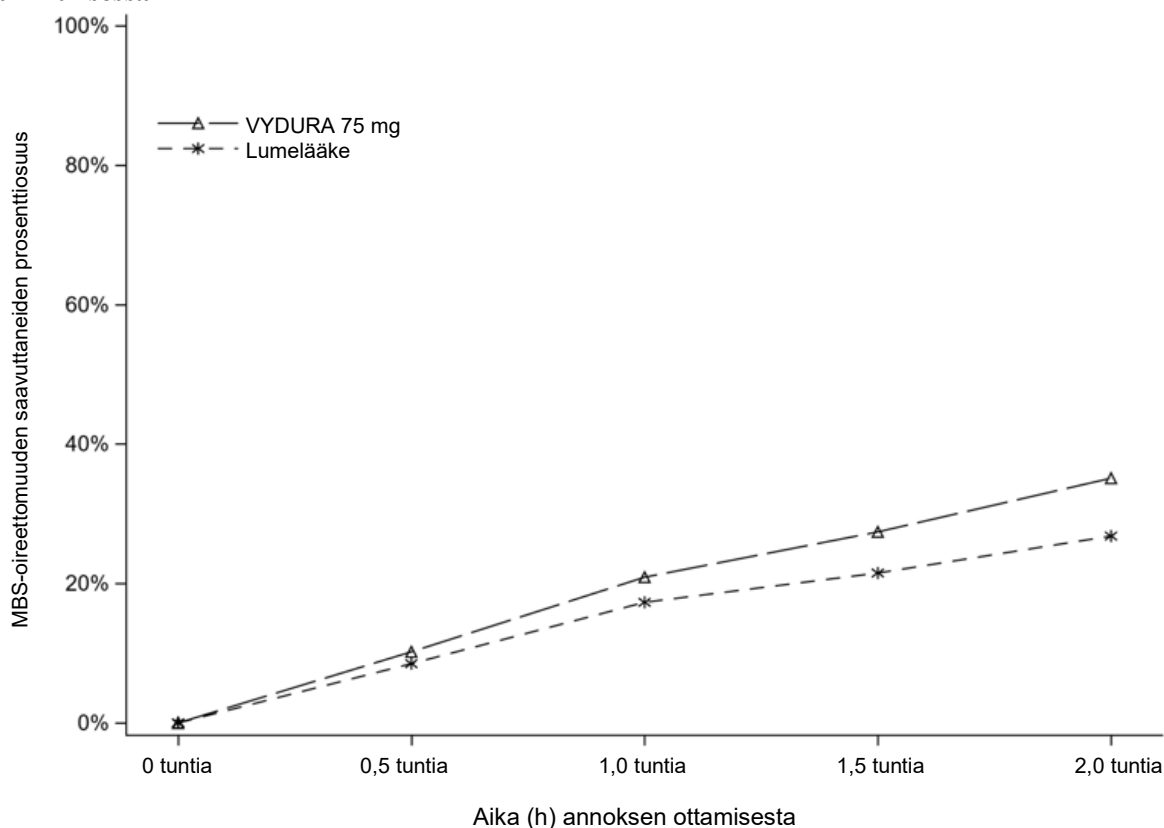
Kuvassa 1 on esitetty niiden potilaiden prosenttiosuudet, jotka saavuttivat migreenikivuttomuuden 2 tunnin kuluessa hoidosta tutkimuksessa 1.

Kuva 1: Kivuttomuuden 2 tunnin kuluessa saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuudet tutkimuksessa 1



Kuvassa 2 on esitetty niiden potilaiden prosenttiosuudet, jotka saavuttivat MBS-oireettomuuden 2 tunnin kuluessa tutkimuksessa 1.

Kuva 2: MBS-oireettomuuden 2 tunnin kuluessa saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuudet tutkimuksessa 1



Valonarkuuden ja ääniarkuuden ilmaantuvuus 2 tunnin kohdalla oli pienempi VYDURA 75 mg -valmisteen ottamisen jälkeen verrattuna lumelääkkeeseen kaikissa kolmessa tutkimuksessa.

Kliininen teho: ennaltaehkäisy

Tutkimus 4

Rimegepantin tehoa migreenin ennaltaehkäisevässä hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 4).

Tutkimukseen 4 osallistui miehiä ja naisia, jotka olivat sairastaneet migreeniä (aurallista tai auratonta) vähintään 1 vuoden ajan. Seulontakäyntiä edeltävien 12 viikon aikana potilailla oli ollut 4–18 keskivaikeaa tai vaikeaa migreenikohtausta 4 viikon ajanjaksoa kohden. Satunnaistamista edeltävän 28 päivän pituisen havainnointijakson aikana potilaiden päänsärkypäivien keskilukumäärä oli 10,9 josta migreenipäiviä oli keskimäärin 10,2. Tutkimuksen potilaat satunnaistettiin saamaan rimegepanttia 75 mg:n annoksella (N = 373) tai lumelääkettä (N = 374) enintään 12 viikon ajan. Potilaita neuvottiin ottamaan satunnaistettua hoitoa yksi annos joka toinen päivä 12 viikon pituisen hoitajakson ajan. Potilaiden annettiin tarvittaessa käyttää muita lääkkeitä migreenin akuuttiin hoitoon (esim. triptaaneja, NSAID-lääkkeitä, parasetamolia ja pahoinvointilääkkeitä). Noin 22 % potilaista käytti lähtötilanteessa migreeniä ennaltaehkäiseviä lääkevalmisteita. Hoitajakson jälkeen potilaille annettiin mahdollisuus jatkaa avoimessa jatkotutkimuksessa 12 kuukauden ajan.

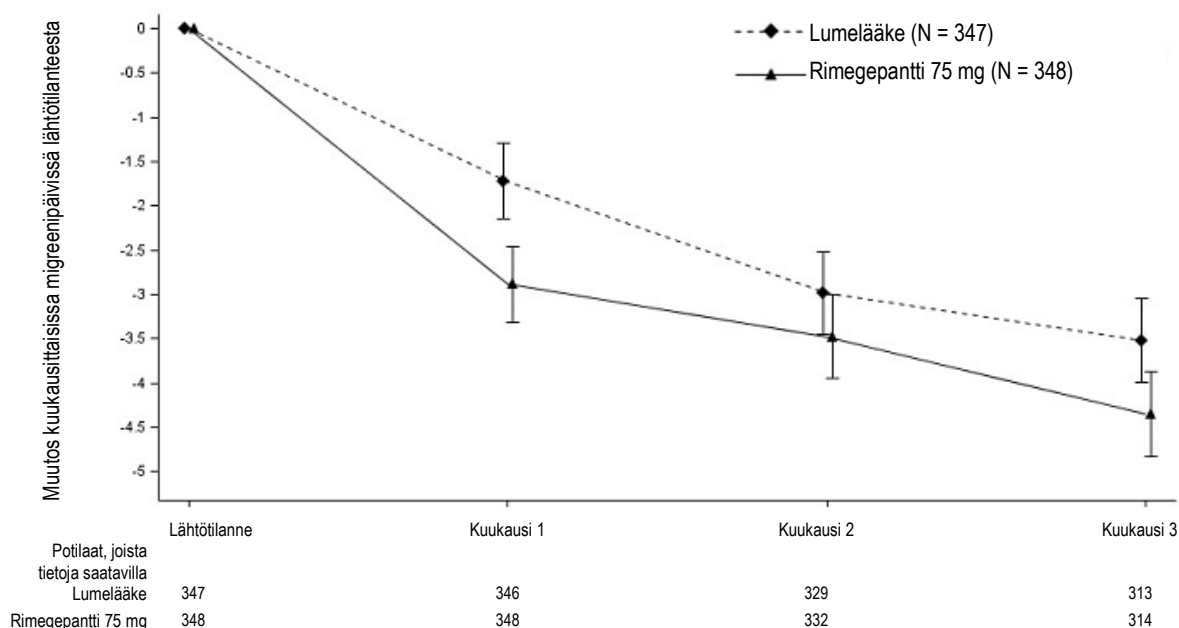
Tutkimuksen 4 ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kuukausittaisten migreenipäivien keskilukumäärän muutos lähtötilanteesta kaksoissokkoutetun hoitajakson viikoilla 9–12. Toissijaisiin päätetapahtumiin kuului muun muassa kuukausittaisten keskivaikeiden tai vaikeiden migreenipäivien keskilukumäärän vähentyminen ≥ 50 %:lla lähtötilanteesta.

Joka toinen päivä otettujen 75 mg:n rimegepanttiannosten osoitettiin johtavan tilastollisesti merkitsevästi parempiin tuloksiin tärkeimmissä tehon päätetapahtumissa lumelääkkeeseen verrattuna, kuten taulukon 3 yhteenvedossa sekä kuvassa 3 on esitetty.

Taulukko 3: Tärkeimmät tehon päätetapahtumat tutkimuksessa 4

	Rimegepantti 75 mg joka toinen pv	Lumelääke joka toinen pv
Kuukausittaiset migreenipäivät viikoilla 9 – 12	N = 348	N = 347
Muutos lähtötilanteesta	-4,3	-3,5
Muutos lumelääkkeeseen verrattuna	-0,8	
p-arvo	0,010 ^a	
Kuukausittaisten keskivaikkeiden tai vaikeiden migreenipäivien vähentyminen ≥ 50 %:lla viikoilla 9 – 12	N = 348	N = 347
Vasteen saavuttaneiden osuus (%)	49,1	41,5
Ero lumelääkkeeseen (%)	7,6	
p-arvo	0,044 ^a	

^a Merkitsevä p-arvo hierarkkisessa testauksessa

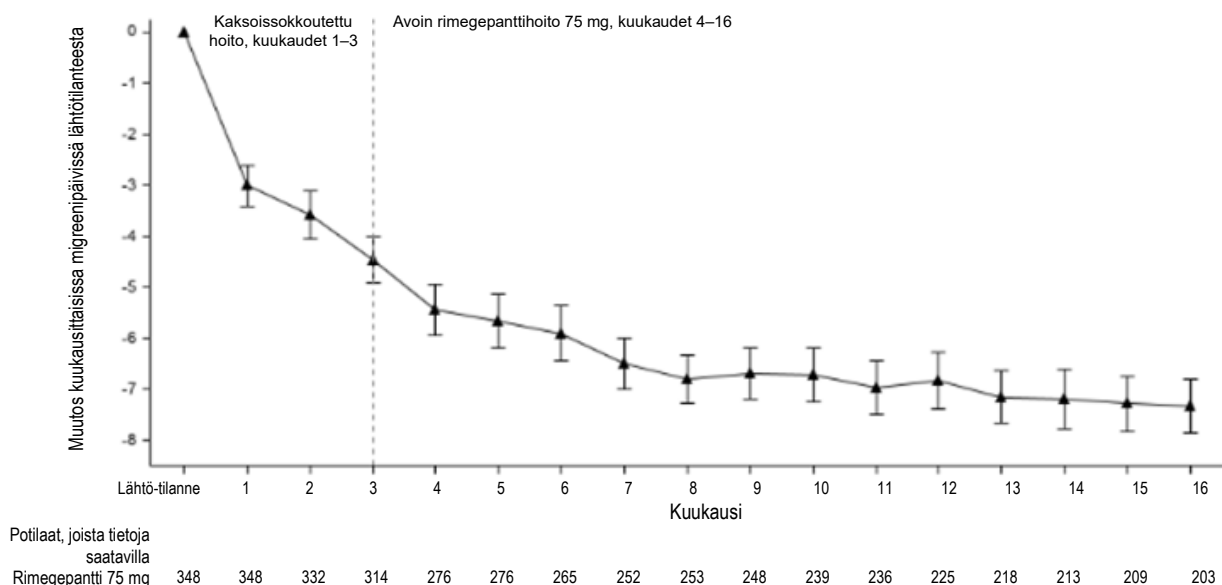
Kuva 3: Kuukausittaisten migreenipäivien lukumäärän muutos lähtötilanteesta tutkimuksessa 4

Pitkäaikainen teho

Tutkimukseen 4 osallistuneille potilaille annettiin mahdollisuus jatkaa avoimessa jatkotutkimuksessa 12 kuukauden ajan. Teho säilyi avoimessa jatkotutkimuksessa enintään 1 vuoden ajan.

Jatkotutkimuksen potilaat ottivat 75 mg rimegepanttia joka toinen päivä sekä tarvittaessa välipäivinä (kuva 4). Rimegepanttihoitoon satunnaistetuista potilaista 203 oli mukana koko 16 kuukauden kokonaishoitojakson ajan. Näiden potilaiden kuukausittaiset migreenipäivät vähenivät 16 kuukauden hoitojakson aikana keskimäärin 6,2 päivällä lähtötilanteesta.

Kuva 4: Havainnointijakson jälkeinen muutos kuukausittaisien migreenipäivien keskilukumäärässä ajan mittaan kaksoissokkoutetun hoidon (kuukaudet 1 – 3) ja avoimen rimegepanttihoidon (kuukaudet 4 – 16) aikana



Tutkimus 5

VYDURA-valmisteen tehoa joka toinen päivä ja joka päivä toteutettavalla hoito-ohjelmalla episodisen migreenin ennaltaehkäisevässä hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 5).

Tutkimukseen 5 osallistui aikuisia potilaita, joilla oli esiintynyt episodista migreeniä (aurallista tai auratonta) vähintään yhden vuoden aikana. Ennen tutkimukseen satunnaistamista potilailla oli 28 päivän havainnointijakson aikana keskimäärin 9,0 päänsärkypäivää, joista keskimäärin 7,9 oli migreenipäiviä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan joko VYDURA 75 mg -valmistetta joka päivä (N = 232), VYDURA 75 mg -valmistetta ja sen kanssa kaltaistettua lumelääkettä vuorotellen joka toinen päivä (N = 234) tai lumelääkettä joka päivä (N = 233). Migreenin ennaltaehkäisyyn tarkoitettujen lääkkeiden samanaikainen käyttö oli kielletty potilaan osallistuessa tutkimukseen. Noin 62,6 % potilaista oli jossain vaiheessa aikaisemmin käyttänyt yhtä tai useampaa migreenin ennaltaehkäisyyn tarkoitettua lääkettä.

Joka toinen päivä tai joka päivä otettujen 75 mg:n VYDURA-annosten osoitettiin johtavan tilastollisesti merkitsevästi parempiin tuloksiin tehon ensisijaisessa päätetapahtumassa lumelääkkeeseen verrattuna. Joka päivä otettujen 75 mg:n VYDURA-annosten osoitettiin johtavan tilastollisesti merkitsevästi parempiin tuloksiin kaikissa tärkeimmissä tehon toissijaisissa päätetapahtumissa lumelääkkeeseen verrattuna. Katso yhteenveto tuloksista taulukosta 4.

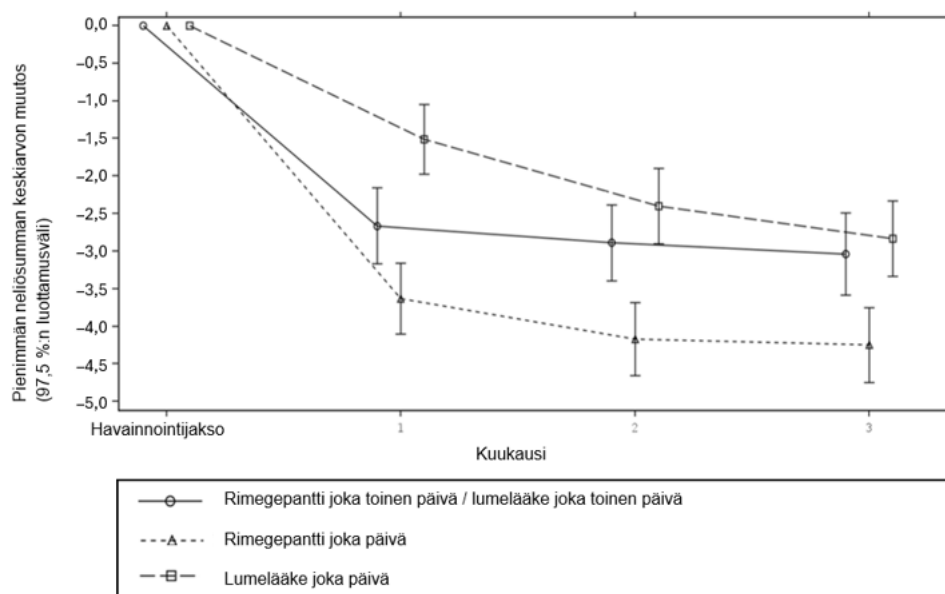
Taulukko 4: Episodista migreeniä ennaltaehkäisevän hoidon tehon ensisijainen päätetapahtuma ja tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat tutkimuksessa 5

	VYDURA 75 mg joka toinen päivä	VYDURA 75 mg joka päivä	Lumelääke joka päivä
Ensisijainen päätetapahtuma			
Kuukausittaiset migreenipäivät 12 viikon kaksoissokkoutetun vaiheen aikana	N = 221	N = 220	N = 224
Muutos lähtötilanteesta	-2,9	-4,0	-2,2
Ero lumelääkkeeseen	-0,6	-1,8	
p-arvo	0,0220	< 0,0001	
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat			
Kuukausittaisen keskivaikeiden tai vaikeiden migreenipäivien vähentyminen ≥ 50 %:lla 12 viikon kaksoissokkoutetun vaiheen aikana	N = 221	N = 220	N = 224
Vasteen saavuttaneiden osuus (%)	42,5	60,5	34,4

	VYDURA 75 mg joka toinen päivä	VYDURA 75 mg joka päivä	Lumelääke joka päivä
Ero lumelääkkeeseen	8,4	26,1	
p-arvo	0,0659	< 0,0001	
Kuukausittaisten migreenipäivien muutos lähtötilanteesta viikkoina 9-12	N = 221	N = 220	N = 224
Muutos lähtötilanteesta	-3,0	-4,2	-2,8
Ero lumelääkkeeseen	-0,2	-1,4	
p-arvo	0,5314 ^a	< 0,0001	

^a Nimellinen p-arvo

Kuva 5: Kuukausittaisten migreenipäivien muutos lähtötilanteesta tutkimuksessa 5^a



^a Kuvattu pienimmän neliösumman keskiarvot ja 97,5 %:n luottamusvälit.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset VYDURA-valmisteen käytöstä migreenin ennaltaehkäisevässä hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset VYDURA-valmisteen käytöstä migreenin akuutissa hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu rimegepanti saavuttaa suurimman pitoisuutensa 1,5 tunnissa. Suun kautta annetun 300 mg:n supratherapeuttisen rimegepantiannoksen absoluuttinen hyötyosuus on noin 64 %.

Ruoan vaikutus

Kun rimegepanttia annettiin runsas- tai vähärasvaisen aterian kanssa, T_{max} pidentyi 1–1,5 tunnilla. Runsasrasvainen ateria pienensi C_{max} -arvoa 41 – 53 %:lla ja AUC-arvoa 32 – 38 %:lla. Vähärasvainen ateria pienensi C_{max} -arvoa 36 %:lla ja AUC-arvoa 28 %:lla. Turvallisuutta ja tehoa arvioivissa kliinisissä tutkimuksissa rimegepanttia annettiin ilman ruokaan liittyvää ohjeistusta.

Jakautuminen

Rimegepantin vakaan tilan jakautumistilavuus on 120 litraa. Rimegepantin plasman proteiineihin sitoutuminen on noin 96-prosentista.

Biotransformaatio

Rimegepantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä ja vähäisemmässä määrin CYP2C9:n välityksellä. Rimegepantti on pääasiallinen muoto (noin 77 %), eikä merkittäviä metaboliitteja (> 10 %) havaittu plasmassa.

In vitro -tutkimusten perusteella rimegepantti ei ole CYP1A2:n, CYP2B6:n, 2C8, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n tai UGT1A1:n estäjä kliinisesti oleellisilla pitoisuuksilla. Rimegepantti on kuitenkin heikko CYP3A4:n estäjä, jonka estovaikutus on aikariippuvainen. Rimegepantti ei ole CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4:n estäjä kliinisesti oleellisilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Rimegepantin eliminaation puoliintumisaika on noin 11 tuntia terveillä tutkittavilla. Terveille miestutkittaville annetun [¹⁴C]-rimegepantin kokonaisradioaktiivisuudesta 78 % poistui ulosteen mukana ja 24 % virtsan mukana. Muuttumaton rimegepantti on suurin yksittäinen komponentti ulosteessa (42 %) ja virtsassa (51 %).

Kuljettajaproteiinit

Rimegepantti on effluksikuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP substraatti *in vitro*. P-gp- ja BCRP-effluksikuljettajaproteiinien estäjät saattavat suurentaa rimegepantin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Rimegepantti ei ole OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatti. Hitaan munuaispuhdistumansa vuoksi rimegepanttia ei arvioitu OAT1:n, OAT3:n, OCT2:n, MATE1:n tai MATE2-K:n substraattina.

Rimegepantti ei ole P-gp:n, BCRP:n, OAT1:n tai MATE2-K:n estäjä kliinisesti oleellisilla pitoisuuksilla. Se on heikko OATP1B1:n ja OAT3:n estäjä.

Rimegepantti on OATP1B3:n, OCT2:n ja MATE1:n estäjä. Rimegepantin anto samanaikaisesti MATE1-kuljettajaproteiinin substraatti metformiinin kanssa ei kliinisesti merkittävällä tavalla muuttanut metformiinin farmakokinetiikkaa tai glukoosin hyödyntämistä. Rimegepantin ja OATP1B3:n tai OCT2:n välisiä yhteisvaikutuksia ei odoteta syntyvän kliinisesti oleellisilla pitoisuuksilla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta annettujen kerta-annosten jälkeinen rimegepanttialtistus lisääntyy enemmän kuin suhteessa annokseen, mikä vaikuttaa liittyvän annosriippuvaiseen hyötyosuuden suurenemiseen.

Ikä, sukupuoli, paino, rotu, etninen tausta

Rimegepantin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja iän, sukupuolen, rodun / etnisen taustan, painon, migreenityypin tai CYP2C9-genotyypin perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Erillisessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa rimegepantin farmakokinetiikkaa verrattiin lievää (arvioitu kreatiniinipuhdistuma 60 – 89 ml/min), keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30 – 59 ml/min) ja vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15 – 29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja munuaistoiminnaltaan normaalien tutkittavien (terveistä tutkittavista koostuvan yhdistetyn verrokkiryhmän) välillä, rimegepantin kokonaisaltistuksen havaittiin lisääntyvän alle 50 %:lla 75 mg:n

kerta-annoksen jälkeen. Vapaan rimegepantin AUC oli 2,57 kertaa suurempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. VYDURA-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Erillisessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa rimegepantin farmakokinetiikkaa verrattiin lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien ja maksan toiminnaltaan normaalien tutkittavien (terveiden kaltaistettujen verrokkien) välillä, rimegepantti-altistus (vapaan lääkeaineen AUC) 75 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli 3,89 kertaa suurempi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh-luokka C). Rimegepantti-altistus lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (Child-Pugh-luokat A ja B) ei eronnut kliinisesti merkittävällä tavalla tutkittavista, joiden maksan toiminta oli normaali.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rimegepantin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, valotoksisuutta, lisääntymis- ja kehitystoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Suuriin rimegepanttiannoksiin liittyviä haittavaikutuksia toistuvaa altistusta koskevissa tutkimuksissa olivat maksan rasvoittuminen hiirillä ja rotilla, intravaskulaarinen hemolyysi rotilla ja apinoilla ja oksentelu apinoilla. Näitä haittavaikutuksia on todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys (maksan rasvoittumisen tapauksessa ≥ 12 -kertaista [hiiret] ja ≥ 49 -kertaista [rotat], intravaskulaarisen hemolyysin tapauksessa ≥ 95 -kertaista [rotat] ja ≥ 9 -kertaista [apinat] ja oksentelun tapauksessa ≥ 37 -kertaista [apinat]).

Vaikutusta hedelmällisyyteen arvioivassa tutkimuksessa rotilla rimegepanttiin liittyviä haittavaikutuksia (hedelmällisyyden heikentymistä ja ennen implantaatiota kuolleiden alkioiden määrän lisääntymistä) havaittiin ainoastaan suurella, 150 mg/kg/vrk:n annoksella, joka oli myrkyllinen emolle ja jonka aikaansaama altistus vastasi ≥ 95 -kertaista suurinta ihmisille käytettävää annostusta. Rimegepantin anto suun kautta organogeneesin aikana aiheutti sikiövaikutuksia rotilla, mutta ei kaniineilla. Rotilla havaittiin sikiöiden painon alentumista ja sikiömuutosten yleistymistä ainoastaan suurimmalla, 300 mg/kg/vrk:n annoksella, joka oli myrkyllinen emolle ja jonka aikaansaama altistus vastasi noin 200-kertaista suurinta ihmisille käytettävää annostusta. Lisäksi rimegepantti ei vaikuttanut pre- ja postnataaliseen kehitykseen rotilla enintään 60 mg/kg/vrk:n annoksilla (≥ 24 -kertainen suurin ihmisille käytettävä annostus), eikä kasvuun, kehitykseen tai lisääntymiskykyyn nuorilla rotilla enintään 45 mg/kg/vrk:n annoksilla (≥ 14 -kertainen suurin ihmisille käytettävä annostus).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

liivate
mannitoli (E421)
minttuaromi
sukraloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyvinyylidikloridista (PVC), orientoidusta polyamidista (OPA) ja alumiinifoliosta valmistetut yksittäispakatut läpipainopakkaukset, jotka on suljettu pois repäistävällä alumiinifoliolla.

Pakkauskoot:

2 x 1 yksittäispakattua kylmäkuivattua tablettia.

8 x 1 yksittäispakattua kylmäkuivattua tablettia.

16 x 1 yksittäispakattua kylmäkuivattua tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1645/001

EU/1/22/1645/002

EU/1/22/1645/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25 huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2026

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.