KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NURTEC PFİZER® 75 mg ağızda dağılabilir tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ağızda dağılabilir tablet, 75 mg rimegepanta eşdeğer miktarda rimegepant sülfat içerir.

Yardımcı madde(ler):
Mannitol (E421) ……12 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ağızda dağılabilir tablet.

Beyaz ile kirli beyaz arası renkte, yuvarlak, 14 mm çapında ve üzerinde sembolü bulunan tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NURTEC PFİZER;

- Yetişkinlerde auralı veya aurasız migrenin akut tedavisinde,
- Ayda en az 4 migren atağı geçiren yetişkinlerde epizodik migrenin önleyici tedavisinde

endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Migrenin akut tedavisi
Önerilen doz, ihtiyaç duyulduğunda günde bir kez 75 mg rimegepanttır.

Migrenin profilaksisi
Önerilen doz, iki günde bir 75 mg rimegepanttır.

Maksimum günlük doz, 75 mg rimegepanttır.

NURTEC PFİZER, yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

Diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanımı
Orta derecede CYP3A4 inhibitörleriyle veya güçlü P-gp inhibitörleriyle eş zamanlı uygulandığında 48 saat içinde başka bir rimegepant dozundan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Uygulama şekli:

NURTEC PFİZER, oral (ağız yoluyla) kullanım içindir.

Ağızda dağılabilir tablet, dil üstüne veya dil altına yerleştirilmelidir. Ağızda dağılır ve sıvı olmaksızın alınabilir.

Hastalara, blisteri açarken ellerinin kuru olması tavsiye edilmeli ve tüm talimatlar için hastalar kullanma talimatına yönlendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli böbrek yetmezliği, serbest fraksiyonun eğri altındaki alan (EAA) değerinde 2 kattan fazla artışa ancak total EAA değerinde %50'den az artışa yol açmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sık kullanım sırasında dikkatli olunmalıdır. Rimegepant, son evre böbrek hastalığı olan hastalarda ve diyalize giren hastalarda çalışılmamıştır. Son evre böbrek hastalığı [kreatinin klirensi (CLcr) <15 ml/dk.] olan hastalarda rimegepant kullanımından kaçınılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif (Child-Pugh A) veya orta düzey (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan deneklerde rimegepantın plazma konsantrasyonları (serbest fraksiyonun EAA değeri) önemli ölçüde daha yüksek olmuştur (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda rimegepant kullanımından kaçınılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
NURTEC PFİZER'in pediyatrik hastalarda (<18 yaş) güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş veya üzeri hastalarda rimegepant ile ilgili deneyim sınırlıdır. Rimegepantın farmakokinetiği yaştan etkilenmediğinden doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

NURTEC PFİZER, etkin maddeye ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve özellikleri

Klinik çalışmalarda rimegepant ile tedavi gören hastaların %1'inden azında dispne ve döküntü dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik ve pazarlama sonrası dönemde, anafilaktik reaksiyon gibi ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bazı aşırı duyarlılık

reaksiyonları uygulamadan günler sonra görülebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonu görülürse rimegepant kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

NURTEC PFİZER aşağıdaki hastalarda ve durumlarda önerilmemektedir:
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.2);
- Son evre böbrek hastalığı (kreatinin klirensi<15 ml/dk.) olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.2);
- Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle eş zamanlı kullanım için (bkz. Bölüm 4.5);
- Güçlü veya orta derecede CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı kullanım için (bkz. Bölüm 4.5).

İlaç aşırı kullanım baş ağrısı (İAKB)
Baş ağrılarına yönelik herhangi bir tıbbi ürün türünün aşırı kullanımı, bu ağrıları daha kötü hale getirebilir. Bu durum yaşanırsa veya bu durumdan şüphelenilirse tıbbi tavsiye alınmalı ve tedavi kesilmelidir. Akut baş ağrısına yönelik tıbbi ürünlerin düzenli kullanımına rağmen (veya kullanımı nedeniyle) sık veya günlük baş ağrıları yaşayan hastalarda İAKB tanısından şüphelenilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rimegepant CYP3A4, P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) efluks taşıyıcılarının bir substratıdır (bkz. Bölüm 5.2).

CYP3A4 inhibitörleri

CYP3A4 inhibitörleri, rimegepant plazma konsantrasyonlarını artırır. Rimegepantın güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. klaritromisin, itrakonazol, ritonavir) ile eş zamanlı uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Rimegepantın itrakonazol ile eş zamanlı uygulanması, rimegepant maruziyetinde önemli bir artışa (EAA değerinde 4 kat ve C_{maks} değerinde 1,5 kat) sebep olmuştur.

Rimegepantın CYP3A4'ü orta derecede inhibe eden tıbbi ürünler (örn. diltiazem, eritromisin, flukonazol) ile eş zamanlı uygulanması, rimegepant maruziyetini artırabilir. Rimegepantın flukonazol ile eş zamanlı uygulanması, C_{maks} değerinde ilgili bir etkisi olmaksızın rimegepant maruziyetlerinde artışa (EAA değerinde 1,8 kat) sebep olmuştur. Orta derecede CYP3A4 inhibitörleri (örn. flukonazol) ile eş zamanlı uygulandığında 48 saat içinde başka bir rimegepant dozundan kaçınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

CYP3A4 indükleyicileri

CYP3A4 indükleyicileri, rimegepant plazma konsantrasyonlarını azaltır. NURTEC PFİZER'in güçlü CYP3A4 indükleyicileri [örn. fenobarbital, rifampisin, St John's wort (*Hypericum perforatum*)] veya orta derecede CYP3A4 indükleyicileri (örn. bosentan, efavirenz, modafinil) ile eş zamanlı uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). CYP3A4 indüksiyonunun etkisi, güçlü veya orta derecede CYP3A4 indükleyicisi kesildikten sonra 2 haftaya kadar sürebilir. Rimegepantın rifampisin ile eş zamanlı uygulanması, rimegepant maruziyetinde önemli bir azalmaya (EAA değerinde %80 ve C_{maks} değerinde %64 düşüş) sebep olmuştur ve bu da etkililik kaybına yol açabilir.

Yalnızca P-gp ve BCRP inhibitörleri

P-gp ve BCRP efluks taşıyıcılarının inhibitörleri, rimegepant plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Güçlü P-gp inhibitörleri (örn. siklosporin, verapamil, kinidin) ile eş zamanlı uygulandığında 48 saat içinde başka bir NURTEC PFİZER dozundan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Rimegepantın siklosporin (güçlü bir P-gp ve BCRP inhibitörü) veya kinidin (seçici bir P-gp inhibitörü) ile eş zamanlı uygulanması, rimegepant maruziyetinde benzer büyüklükte önemli bir artışa (EAA ve C_{maks} değerlerinde >%50 ancak iki kattan az) sebep olmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Bu popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Fertilite, gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
NURTEC PFİZER'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. NURTEC PFİZER, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda hamilelik planlaması ve doğum kontrolü konusu göz önüne alınmalıdır.

Gebelik dönemi
Rimegepantın hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır. Hayvan çalışmaları, rimegepantın embriyosidal olmadığını ve klinik açıdan önemli maruziyetlerde hiçbir teratojenik potansiyel gözlenmediğini ortaya koymaktadır. Embriyo-fetal gelişim üzerindeki advers etkiler (sıçanlarda fetal vücut ağırlığında azalma ve iskelet varyasyonlarında artış), yalnızca gebelik esnasında rimegepant uygulamasını takiben maternal toksisiteyle ilişkili maruziyet düzeylerinde (klinik maruziyetlerden yaklaşık 200 kat fazla) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Tedbir amaçlı, gebelik sırasında NURTEC PFİZER kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Laktasyon dönemi
Tek doz rimegepant 75 mg ile tedavi edilen emziren 12 kadın üzerinde gerçekleştirilen tek merkezli bir çalışmada, anne sütünde minimal konsantrasyonlarda rimegepant gözlenmiştir. Bebeğe ulaştığı tahmin edilen maternal dozun bağıl yüzdesi %1'den azdır. Süt üretimi üzerindeki etkileriyle ilgili veriler mevcut değildir. Emzirmenin gelişimsel ve sağlık açısından faydaları, annenin NURTEC PFİZER ilacına ilişkin klinik ihtiyacı ve emzirilen bebekte rimegepanttan veya annenin altta yatan hastalığından dolayı görülebilecek olası advers reaksiyonlar ile birlikte değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvan çalışmaları, kadın ve erkek fertilitesi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3)

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

NURTEC PFİZER'in araç sürme veya makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Mide bulantısı, akut tedavi (%1,2) ve migren profilaksisi (%1,4) esnasında en yaygın advers reaksiyon olmuştur. Reaksiyonların çoğu hafif veya orta şiddette gerçekleşmiştir. Tedavi gören hastaların %1'inden azında dispne ve şiddetli döküntü dahil aşırı duyarlılık meydana gelmiştir.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Advers reaksiyonlar, Tablo 1'de MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorileri aşağıda verilen sınıflandırmaya göre belirlenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Advers Reaksiyonların Listesi

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon	Sıklık
Akut Tedavi		
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon[a] Dispne ve şiddetli döküntü dahil aşırı duyarlılık	Yaygın Olmayan Yaygın Olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Mide bulantısı	Yaygın
Profilaksi		
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon[a] Aşırı duyarlılık[a]	Bilinmiyor Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Mide bulantısı	Yaygın

[a] Pazarlama sonrası dönemde tanımlanan Advers İlaç Reaksiyonları (AİR)

Uzun dönem güvenlilik
Rimegepantın uzun dönem güvenliliği, iki adet bir yıllık, açık etiketli uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir; 1662 hasta en az 6 ay boyunca, 740 hasta ise 12 ay boyunca akut veya profilaktik tedavi olarak rimegepant almıştır.

Seçilen yan etkilerin tanımı

Aşırı duyarlılık reaksiyonları
Klinik çalışmalarda tedavi gören hastaların %1'inden azında dispne ve şiddetli döküntü dahil aşırı duyarlılık meydana gelmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, uygulamadan birkaç gün sonra görülebilir ve gecikmiş ciddi aşırı duyarlılık meydana gelmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

Rimegepant doz aşımı ile ilgili klinik deneyim sınırlıdır. Doz aşımı belirtileri bildirilmemiştir. Rimegepant doz aşımı tedavisi, yaşamsal bulguların izlenmesi ve hastanın klinik durumunun gözlenmesi de dahil olmak üzere genel destekleyici tedbirlerden oluşmalıdır. Rimegepant doz aşımı tedavisi için spesifik bir antidot mevcut değildir. Serum proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle rimegepantın diyaliz ile önemli ölçüde uzaklaştırılması pek olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) antagonistleri,
ATC kodu: N02CD06

Etki mekanizması:

Rimegepant, insan kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) reseptörüne yüksek afiniteyle seçici şekilde bağlanır ve CGRP reseptörü işlevini antagonize eder.

Farmakodinamik aktivite ile rimegepantın klinik etkilerini ortaya koyduğu mekanizma/mekanizmalar arasındaki ilişki bilinmemektedir.

Klinik etkililik: Akut tedavi

Yetişkinlerde auralı veya aurasız migrenin akut tedavisi için NURTEC PFİZER'in etkililiği, üç adet randomize, çift kör, plasebo kontrollü araştırmada (Çalışma 1-3) incelenmiştir. Hastalardan orta ila şiddetli ağrı yoğunluğunda bir baş ağrısı şeklindeki migren için tedavi görmeleri istenmiştir. İlk tedaviden 2 saat sonra kurtarma ilaçlarının kullanımına (örn. NSAİİ'ler, parasetamol ve/veya bir antiemetik) izin verilmiştir. İlk tedaviden sonraki 48 saat içinde triptanlar gibi diğer kurtarma ilaçlarına izin verilmemiştir. Hastaların yaklaşık %14'ü başlangıçta migren için önleyici tedaviler kullanmıştır. Çalışma 1'deki hastaların hiçbiri, kalsitonin gen ilişkili peptit yolağına etki eden eş zamanlı önleyici ilaçlar kullanmamıştır.

Orta ila şiddetli ağrı yoğunluğuna sahip migren tedavisi gören hastalar üzerinde primer etkililik analizleri yürütülmüştür. Ağrıdan kurtulma durumu, baş ağrısı şiddetinin orta veya şiddetli iken ağrı yok şeklinde azalması olarak tanımlanmıştır ve en rahatsız edici belirtiden (MBS) kurtulma durumu ise kişinin kendisi tarafından tanımlanan herhangi bir MBS (örn. fotofobi, fonofobi veya mide bulantısı) olmaması olarak tanımlanmıştır. Bir MBS seçen hastalar arasında en yaygın şekilde seçilen belirti, fotofobi (%54) olup bunu mide bulantısı (%28) ve fonofobi (%15) takip etmiştir.

Çalışma 1'de, tek bir dozdan 2 saat sonra baş ağrısından ve MBS'den kurtulmayı başaran hastaların yüzdesi, plasebo alanlara kıyasla NURTEC PFİZER alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olmuştur (Tablo 2). Ayrıca, 2 saat içinde ağrının giderilmesi, 2 ila 48 saat sonra uzun süreli şekilde ağrıdan kurtulma, 24 saat içinde kurtarma ilacı kullanımı ve doz uygulamasından 2 saat sonra normal düzeyde işlev gösterebilme becerisi şeklindeki ek etkililik sonlanım noktaları açısından plaseboya kıyasla NURTEC PFİZER'in istatistiksel olarak anlamlı etkileri de ortaya konmuştur. Ağrının giderilmesi, migren ağrısı şiddetinin orta ila şiddetli iken hafif ila yok kademesine düşmesi olarak tanımlanmıştır. Pivotal tek krizli, çift kör, plasebo kontrollü çalışma 2 ve 3, bir adet 75 mg rimegepant biyoeşdeğer dozaj formu alan migren hastaları üzerinde yürütülmüştür.

Tablo 2: Akut Tedavi Çalışmaları için Migren Etkililik Sonlanım Noktaları

	Çalışma 1		Çalışma 2		Çalışma 3	
	NURTEC PFİZER 75 mg	**Plasebo**	**Rimegepant 75 mg**	**Plasebo**	**Rimegepant 75 mg**	**Plasebo**
2 saatte Ağrıdan Kurtulma						
n/N*	142/669	74/682	105/537	64/535	104/543	77/541
Yanıt veren %'si	21,2	10,9	19,6	12,0	19,2	14,2
Plaseboya kıyasla fark (%)	10,3		7,6		4,9	
p değeri		<0,0001[a]		0,0006[a]		0,0298[a]
2 saatte MBS'den Kurtulma						
n/N*	235/669	183/682	202/537	135/535	199/543	150/541
Yanıt veren %'si	35,1	26,8	37,6	25,2	36,6	27,7
Plaseboya kıyasla fark (%)	8,3		12,4		8,9	
p değeri		0,0009[a]		<0,0001[a]		0,0016[a]
2 saatte Ağrının Giderilmesi						
n/N*	397/669	295/682	312/537	229/535	304/543	247/541
Yanıt veren %'si	59,3	43,3	58,1	42,8	56,0	45,7
Plaseboya kıyasla fark	16,1		15,3		10,3	
p değeri		<0,0001[a]		<0,0001[a]		0,0006[a]
2 ila 48 saatte Uzun Süreli Şekilde Ağrıdan Kurtulma						
n/N*	90/669	37/682	53/537	32/535	63/543	39/541
Yanıt veren %'si	13,5	5,4	9,9	6,0	11,6	7,2
Plaseboya kıyasla fark (%)	8,0		3,9		4,4	
p değeri		<0,0001[a]		0,0181[b]		0,0130[b]

*n=yanıt verenlerin sayısı/N=tedavi grubundaki hastaların sayısı

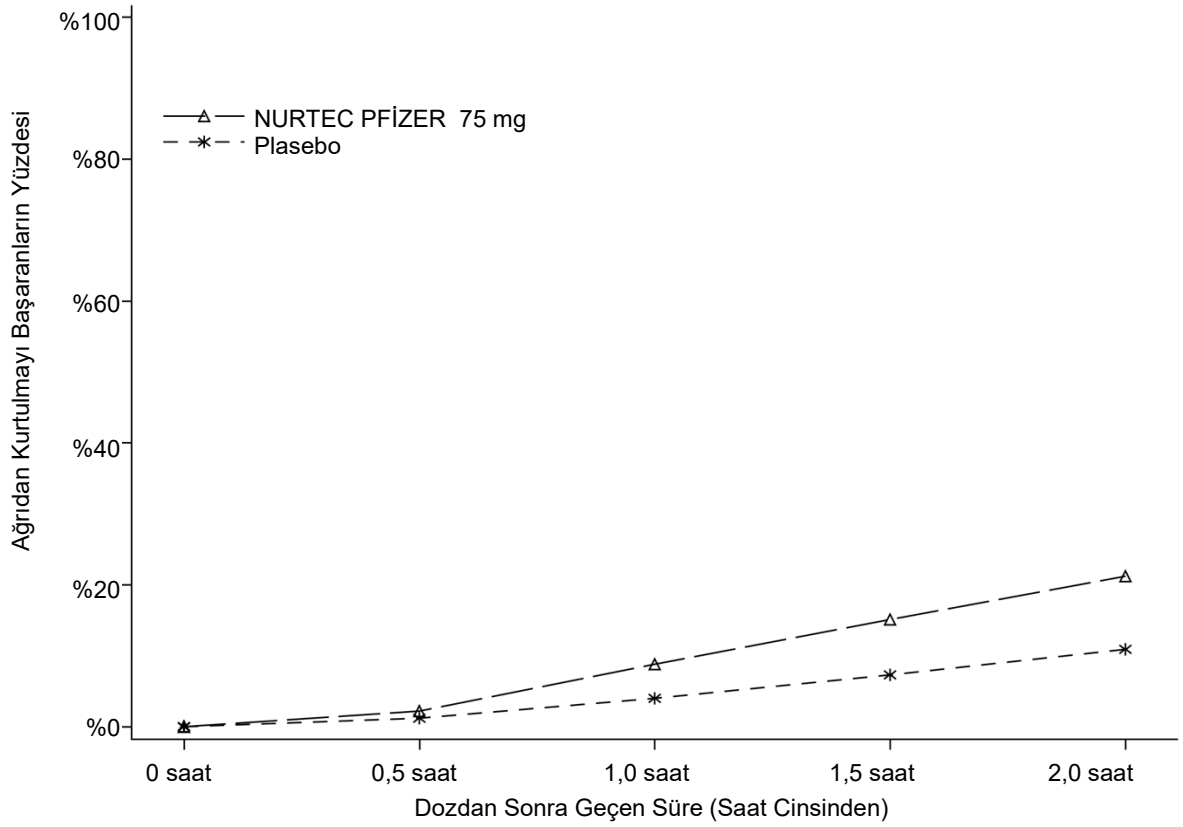
[a] Hiyerarşik test etme işlemlerinde anlamlı p değeri

[b] Hiyerarşik test etme işlemlerinde nominal p değeri

MBS: en rahatsız edici belirti

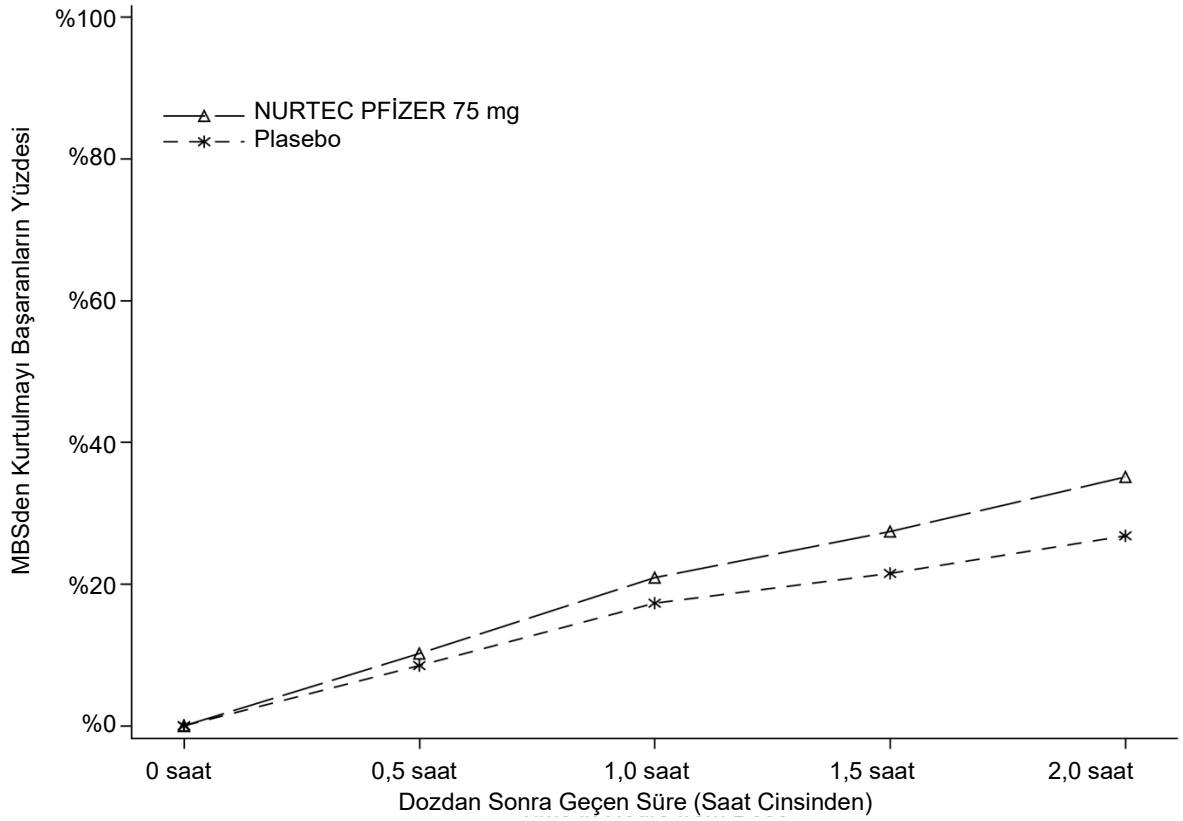
Şekil 1'de, Çalışma 1'deki tedaviyi takip eden 2 saat içinde migren ağrısından kurtulmayı başaran hastaların yüzdesi sunulmaktadır.

Şekil 1: Çalışma 1'de 2 Saat İçinde Ağrıdan Kurtulmayı Başaran Hastaların Yüzdesi



Şekil 2'de, Çalışma 1'deki 2 saat içinde MBS'den kurtulmayı başaran hastaların yüzdesi sunulmaktadır.

Şekil 2: Çalışma 1'de 2 Saat İçinde MBS'den Kurtulmayı Başaran Hastaların Yüzdesi



Fotofobi ve fonofobi insidansı, 3 çalışmanın tümünde plaseboya kıyasla NURTEC PFİZER 75 mg uygulamasından 2 saat sonra azalmıştır.

Klinik etkililik: profilaksi

Rimegepantın etkililiği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (Çalışma 4) profilaktik bir migren tedavisi olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma 4'te, en az 1 yıllık migren öyküsü (auralı veya aurasız) olan erkek ve kadın yetişkinler yer almıştır. Hastalarda tarama ziyaretinden önceki 12 hafta içinde 4 haftalık dönemde orta ila şiddetli ağrı yoğunluğunda 4 ila 18 migren atağı öyküsü mevcuttur. Hastalar, çalışmaya randomizasyondan önce ortalama 10,2 migren gününü içeren 28 günlük gözlem süresi boyunca ortalama 10,9 gün baş ağrısı yaşamıştır. Çalışmada hastalar 12 haftaya kadar rimegepant 75 mg (N=373) veya plasebo (N=374) almak üzere randomize edilmişlerdir. Hastalardan 12 haftalık tedavi dönemi boyunca iki günde bir (EOD) olacak şekilde bir kez randomize tedavi almaları istenmiştir. Hastaların gerektiğinde migren için diğer akut tedavileri (örn. triptanlar, NSAİİ'ler, parasetamol, antiemetikler) kullanmalarına izin verilmiştir. Hastaların yaklaşık %22'si başlangıçta migren için önleyici tıbbi ürünler kullanmıştır. Hastaların, ek 12 ay boyunca açık etiketli bir uzatma çalışmasına devam etmelerine izin verilmiştir.

Çalışma 4 için primer etkililik sonlanım noktası, çift kör tedavi fazının 9 ila 12. haftası boyunca aylık ortalama migren günü sayısında (MMD) başlangıca göre değişiklik olmuştur. Sekonder sonlanım noktaları, aylık orta ila şiddetli migren günü sayısında başlangıca göre ≥%50 oranında bir azalma elde edilmesini içermiştir.

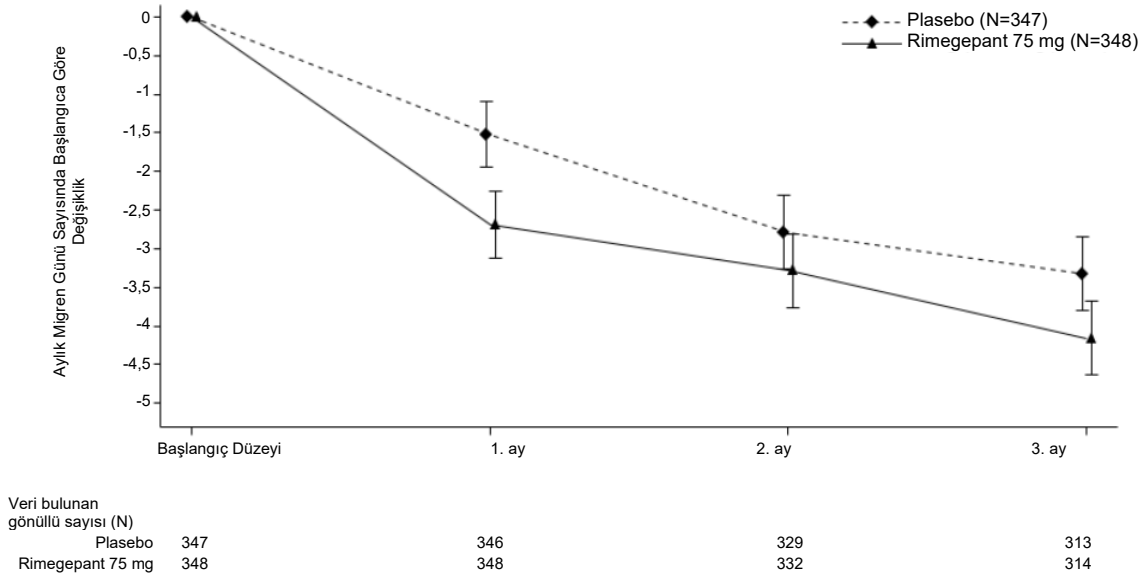
EOD şeklinde uygulanan rimegepant 75 mg dozu, Tablo 3'te özetlendiği ve Şekil 3'te grafiksel olarak gösterildiği üzere plaseboya kıyasla önemli etkililik sonlanım noktaları açısından istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ortaya koymuştur.

Tablo 3: Çalışma 4 için Önemli Etkililik Sonlanım Noktaları

	Rimegepant 75 mg EOD	**Plasebo EOD**
9 ila 12. Haftada Aylık Migren Günü Sayısı (MMD)	**N=348**	**N=347**
Başlangıca göre değişiklik	-4,3	-3,5
Plaseboya kıyasla değişiklik	-0,8	
p değeri	0,010[a]	
9 ila 12. Haftada Aylık Orta veya Şiddetli Migren Günü Sayısında (MMD) ≥%50 Azalma	**N=348**	**N=347**
Yanıt veren %'si	49,1	41,5
Plaseboya kıyasla fark	7,6	
p değeri	0,044[a]	

[a] Hiyerarşik test etme işlemlerinde anlamlı p değeri

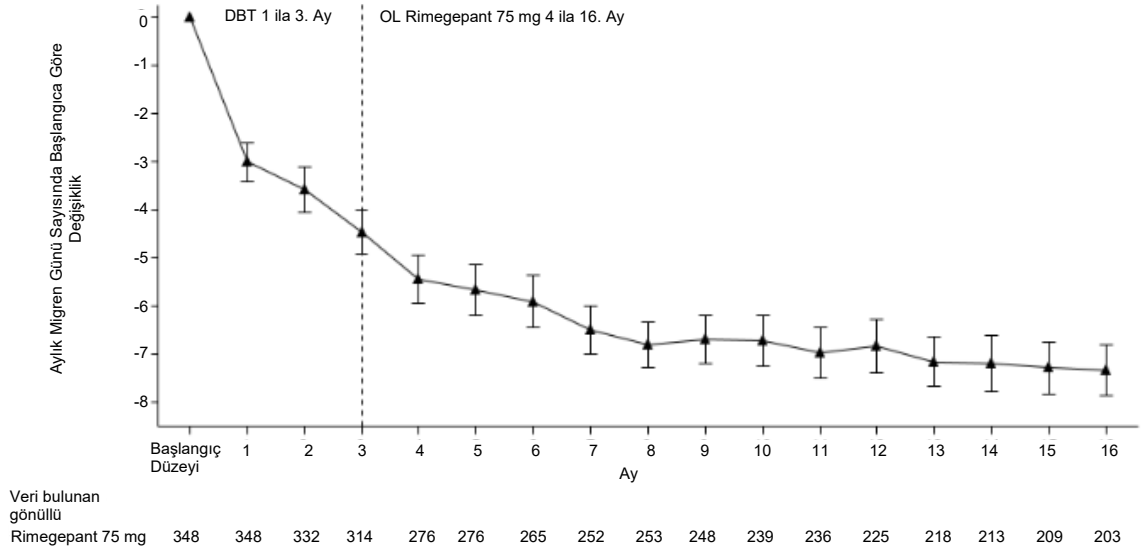
Şekil 3: Çalışma 4'te Aylık Migren Günü Sayısında Başlangıca Göre Değişiklik



Uzun dönem etkililik

Çalışma 4'e katılan hastaların, ek 12 ay boyunca açık etiketli bir uzatma çalışmasına devam etmelerine izin verilmiştir. Etkililik, hastaların iki günde bir artı planlanmamış dozlama günlerinde ihtiyaç duyulduğunda rimegepant 75 mg aldıkları açık etiketli bir çalışma uzatmasında 1 yıla kadar sürmüştür (Şekil 4). Rimegepanta atanan 203 hastadan oluşan bir grup, genel 16 aylık tedavi dönemini tamamlamıştır. Bu hastalarda, 16 aylık tedavi dönemi boyunca ortalaması alınan aylık migren günü sayısında (MMD) başlangıca göre genel ortalama azalma 6,2 gün olmuştur.

Şekil 4: Çift Kör Tedavi sırasında (1 ila 3. ay) ve Açık Etiketli Rimegepant ile Tedavi sırasında (4 ila 16. ay) Zaman İçinde Gözlem Dönemine Göre Aylık Ortalama Migren Günü Sayısında (MMD) Değişikliğe İlişkin Boylamsal Grafik



Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, migren baş ağrılarının profilaktik tedavisinde pediatrik popülasyonun tüm alt gruplarında NURTEC PFİZER ile gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden vazgeçmiştir (pediatrik kullanım ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

Avrupa İlaç Ajansı, migrenin akut tedavisinde pediatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda NURTEC PFİZER ile gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarının sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediatrik kullanım ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral (ağız yoluyla) uygulamayı takiben, rimegepant 1,5 saatte maksimum konsantrasyonla emilir. 300 mg'lık supraterapötik bir dozdan sonra rimegepantın mutlak oral (ağız yoluyla) biyoyararlanımı yaklaşık %64 olmuştur.

Gıda etkileri
Rimegepantın yüksek veya düşük yağlı bir öğün ile birlikte tokluk koşullarında uygulanmasının ardından T_{maks}, 1 ila 1,5 saat gecikmiştir. Yüksek yağlı bir öğün, C_{maks} değerini %41 ila 53 ve EAA değerini %32 ila 38 azaltmıştır. Düşük yağlı bir öğün, C_{maks} değerini %36 ve EAA değerini %28 azaltmıştır. Rimegepant, klinik güvenlilik ve etkililik çalışmalarında gıdaya bakılmaksızın uygulanmıştır.

Dağılım:

Rimegepantın kararlı durumdaki dağılım hacmi 120 L'dir. Rimegepantın plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %96'dır.

Biyotransformasyon:

Rimegepant, primer olarak CYP3A4 ve daha az ölçüde CYP2C9 ile metabolize edilir. Rimegepant, plazmada majör metabolitleri (örn. >%10) tespit edilmeyen primer formdur (yaklaşık %77).

İn vitro çalışmalara dayalı olarak rimegepant, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda bir CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 veya UGT1A1 inhibitörü değildir. Ancak rimegepant, zamana bağlı inhibisyon ile CYP3A4'ün zayıf bir inhibitörüdür. Rimegepant, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda bir CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4 indükleyicisi değildir.

Eliminasyon:

Rimegepantın eliminasyon yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 11 saattir. Sağlıklı erkek gönüllülere oral [^{14}C]-rimegepant uygulamasından sonra toplam radyoaktivitenin %78'i dışkıda ve %24'ü idrarda geri kazanılmıştır. Değişmemiş rimegepant, vücuttan atılan dışkıdaki (%42) ve idrardaki (%51) majör tek bileşendir.

Taşıyıcılar
İn vitro koşullarda, rimegepant, P-gp ve BCRP efluks taşıyıcılarının bir substratıdır. P-gp ve BCRP efluks taşıyıcılarının inhibitörleri, rimegepant plazma konsantrasyonlarını artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Rimegepant, OATP1B1'in veya OATP1B3'ün bir substratı değildir. Düşük böbrek klirensi dikkate alındığında rimegepant, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 veya MATE2-K'nin bir substratı olarak değerlendirilmemiştir.

Rimegepant, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda bir P-gp, BCRP, OAT1 veya MATE2-K inhibitörü değildir. OATP1B1 ve OAT3'ün zayıf bir inhibitörüdür.

Rimegepant, OATP1B3, OCT2 ve MATE1'in bir inhibitörüdür. Rimegepantın bir MATE1 taşıyıcı substratı olan metformin ile eş zamanlı uygulanması, metformin farmakokinetiği veya glukoz kullanımı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki yaratmamıştır. Klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda, rimegepant için OATP1B3 veya OCT2 ile herhangi bir klinik ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Rimegepant, tek bir oral uygulamayı takiben maruziyette dozla orantılı artışlardan daha fazlasını sergiler ve bu da biyoyararlanımda doza bağlı bir artış ile ilişkili gibi görünür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, ırk, etnik köken:

Yaş, cinsiyet, ırk/etnik köken, vücut ağırlığı, migren durumu veya CYP2C9 genotipine göre rimegepant farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı farklar gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif [tahmini kreatinin klirensi (CLcr) 60-89 ml/dk.], orta (CLcr 30-59 ml/dk.) ve şiddetli (CLcr 15-29 ml/dk.) böbrek yetmezliği olan gönüllülerdeki rimegepant farmakokinetiğinin normal gönüllülerdekiyle (sağlıklı havuz kontrolü) karşılaştırıldığı özel bir klinik çalışmada, tek bir 75 mg dozun ardından toplam rimegepant maruziyetinde %50'den az bir artış gözlenmiştir. Rimegepantın serbest fraksiyon EAA değeri, şiddetli böbrek yetmezliği olan gönüllülerde 2,57 kat daha yüksek olmuştur. NURTEC PFİZER, son evre böbrek hastalığı (CLcr<15 ml/dk.) olan hastalarda araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerdeki rimegepant farmakokinetiğinin normal gönüllülerdekiyle (sağlıklı eşleştirilmiş kontrol) karşılaştırıldığı özel bir klinik çalışmada, tek bir 75 mg dozun ardından rimegepant maruziyeti (serbest fraksiyonun EAA değeri) şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan gönüllülerde 3,89 kat daha yüksek olmuştur. Karaciğer fonksiyonu normal olan gönüllülere kıyasla hafif (Child-Pugh sınıf A) ve orta karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf B) olan gönüllülerde rimegepant maruziyetinde klinik olarak anlamlı farklar gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, fototoksisite, üreme veya gelişme ya da karsinojenik potansiyel geleneksel çalışmalarına dayanarak klinik dışı veriler, insanlarda rimegepant için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Tekrarlanan doz çalışmalarında daha yüksek dozlardaki rimegepant ile ilişkili etkiler arasında fareler ve sıçanlarda hepatik lipidoz, sıçan ve maymunlarda intravasküler hemoliz ve maymunlarda emez yer almıştır. Bu bulgular, yalnızca en yüksek insan maruziyetini yeterince aştığı düşünülen maruziyetlerde gözlenmiş olup bu maruziyetlerin klinik kullanım ile çok az ilgili olduğunu göstermektedir [hepatik lipidoz için ≥12 kat (fareler) ve ≥49 kat (sıçanlar), intravasküler hemoliz için ≥95 kat (sıçanlar) ve ≥9 kat (maymunlar) ve emez için ≥37 kat (maymunlar)].

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir fertilite çalışmasında, rimegepant ile ilişkili etkiler yalnızca, maternal toksisiteye ve en yüksek insan maruziyetinin ≥95 katı sistemik maruziyetlere yol açan 150 mg/kg/gün şeklindeki yüksek dozda (fertilitede azalma ve implantasyon öncesi kayıpta artış) kaydedilmiştir. Organogenez sırasında oral (ağız yoluyla) rimegepant uygulaması, tavşanlar üzerinde değil ancak sıçanlar üzerinde fetal etkilere yol açmıştır. Sıçanlarda fetal vücut ağırlığında azalma ve fetal varyasyon insidansında artış yalnızca, en yüksek insan maruziyetinin yaklaşık 200 katı olan maruziyetlerde maternal toksisiteye yol açan 300 mg/kg/gün şeklindeki en yüksek dozda kaydedilmiştir. Ayrıca, rimegepant sıçanlarda 60 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (maksimum insan maruziyetinin ≥24 katı) doğum öncesi ve sonrası gelişim üzerinde veya genç sıçanlarda 45 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (maksimum insan maruziyetinin ≥14 katı) üreme, gelişim veya üremeye ilişkin performans üzerinde herhangi bir etki yaratmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Jelatin (Balık jelatini)
Mannitol (E421)
Nane aroması
Sukraloz

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Soyulabilir alüminyum folyo ile kapatılmış, polivinil klorür (PVC), yönlendirilmiş poliamid (OPA) ve alüminyum folyodan oluşan birim doz blister. Paket büyüklükleri; 2, 8 ve 16 ağızda dağılabilir tabletler halinde. Tüm paket büyüklükleri satışa sunulmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No:199 İç Kapı No:106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/147

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.03.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ