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 60 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir tablet 60 mg atogepanta eşdeğer 61,8 mg Atogepant monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:
Her bir 60 mg tablet 31,5 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz ila kirli beyaz renkte, 16 mm x 9 mm büyüklüğünde ve bir yüzünde "A60" baskısı bulunan oval bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AQUIPTA, aşağıdakilerde endikedir:
- Yetişkinlerde auralı veya aurasız migrenin akut tedavisinde,
- Ayda en az 4 migren günü yaşayan erişkinlerde migren profilaksisinde.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük maksimum doz 60 mg atogepant'tır.

Migrenin akut tedavisinde önerilen doz gerektiğinde kullanılmak üzere 60 mg atogepanttır.

Migren profilaksisi için 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
Migren profilaksisi için 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

AQUIPTA'nın 10 mg tablet formülasyonu (AQUIPTA 10 mg Tablet) da ruhsatlıdır.

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 SDBH 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.

Geriyatrik 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 60 mg tabletler, tablet başına 31,5 mg sodyum ihtiva eder ve bu miktar bir erişkin için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen 2 g'lık günlük maksimum sodyum alım miktarının %1,6'sına denk gelmektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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. Bölüm 5.3). Gebelik döneminde atogepant kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Tek doz uygulamasından sonra elde edilen farmakokinetik veriler, atogepantın anne sütüne minimal geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Atogepantın emzirilen bebek üzerindeki etkileri veya süt üretimi üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Emzirmenin gelişimsel ve sağlık açısından faydaları, annenin atogepant kullanımına olan klinik ihtiyacı ve atogepanttan ya da altta yatan anne durumundan kaynaklanabilecek olası advers etkiler ile birlikte değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Atogepantın fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında, atogepant tedavisinin dişi ve erkek fertilitesi 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 3.852 migren hastasında değerlendirilmiştir. Bu hastalar arasından 1.225 kişi en az 6 ay boyunca, 826 kişi ise 12 ay boyunca günlük olarak profilaksisi için atogepanta maruz kalmıştır. 895 hasta ise akut migren ataklarının tedavisi için 24 hafta boyunca ihtiyaç duyulduğu durumlarda atogepanta maruz kalmıştır.

On iki haftalık, plasebo kontrollü profilaksi klinik çalışmalarında 678 hastaya günde bir kez en az bir doz atogepant 60 mg ve 663 hastaya plasebo uygulanmıştır. Plasebo kontrollü akut tedavi klinik çalışmasında, 1.195 hasta en az bir doz 60 mg atogepant almış olup 1.177 hasta plasebo almıştır; hastalar, uygun migren tedavisi için hem atogepant hem de plasebo almıştır.

Plasebo kontrollü profilaksi çalışmalarında, en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonları bulantı (%9), konstipasyon (%8) ve bitkinlik/somnolans (%5) olarak belirlenmiştir.

Reaksiyonların çoğu şiddet bakımından hafif veya orta dereceli olmuştur. En yaygın olarak profilaksisi tedavisinin sonlandırılmasına neden olan advers reaksiyon bulantı olarak kaydedilmiştir (%0,4). Mide bulantısı (%1,3), akut tedavi için en sık bildirilen advers reaksiyondur.

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 (≥ 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) 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
Migrenin Akut Tedavisi		
Gastrointestinal bozukluklar	Yaygın	Mide bulantısı
Araştırmalar	Yaygın olmayan	ALT/AST artışı**
Migren profilaksisi		
Bağışıklık 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 (TÜFAM)'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 çalışmalarda 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 veya tedavisinde atogepantın kesin etki mekanizması henüz belirlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Migrenin akut tedavisi

AQUIPTA'nın, yetişkinlerde auralı veya aurasız migrenin akut tedavisindeki etkililiği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (ECLIPSE) değerlendirilmiştir. 16 haftalık kör tedavi döneminde, 1.328 katılımcı, orta veya şiddetli baş ağrısı yoğunluğuna sahip, kriterleri karşılayan 4 migren atağını tedavi etmek üzere, önceden belirlenmiş bir sırayla 4 farklı gruptan birine randomize edilmiştir. Katılımcılar, bu 4 ataktan 3'ünü 60 mg atogepant ile, 1'ini ise plasebo ile tedavi etmişlerdir. Çalışmanın kör dönemini tamamlayan katılımcılar, sonraki atakları 24. haftanın sonuna kadar açık etiketli atogepant 60 mg ile tedavi edilmiştir. Yaklaşık %22 oranında katılımcı, topiramat, amitriptilin, propranolol gibi eşzamanlı migren profilaksi ilaçları kullanıyordu. Çalışma ilacının alınmasından 2 saat sonra kurtarma ilacı kullanımı serbestti. CGRP yolu üzerinde etkili olan bir eşzamanlı ilacın, hem akut hem de önleyici migren tedavisinde kullanımına ise çalışmada izin verilmemiştir.

Çift kör çalışma döneminde, 1.037 katılımcı 4 uygun migren atağını tedavi etti. Çalışmaya alınmadan önceki 3 ay boyunca ortalama migren sıklığı, ayda yaklaşık 4 orta-şiddetli migren atağıdır.

Primer etkililik sonlanım noktası, 1. Atak sırasında 2 saat içinde ağrıdan kurtulmasıdır (baş ağrısı şiddetinin orta/şiddetli seviyeden hiç ağrı olmamasına düşmesi olarak tanımlanır) (Tablo 3). Sekonder sonlanım noktaları arasında, hastanın en rahatsız edici olarak tanımladığı semptomun 2 saat içinde ortadan kalkması, 2 saat içinde ağrının hafiflemesi (baş ağrısı şiddetinin orta/şiddetli seviyeden hafif/ağrısız seviyeye düşmesi olarak tanımlanır), 2 ila 48 saat arası süren ağrı hafiflemesi, 24 saat içinde kurtarma ilacı kullanımı, 2 saat içinde normal fonksiyon gösterebilme ve 2 ila 48 saat arası süren ağrısızlık yer almaktadır. AQUIPTA, bu sonlanım noktaları için plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve klinik açıdan anlamlı iyileşme göstermiştir. Ayrıca, 24 saat içinde kurtarma ilacı kullanımına ilişkin ve 2 saatte

normal işlev görebilme yeteneğine ilişkin ikincil sonlanım noktalarında da istatistiksel olarak anlamlı etkiler gösterilmiştir.

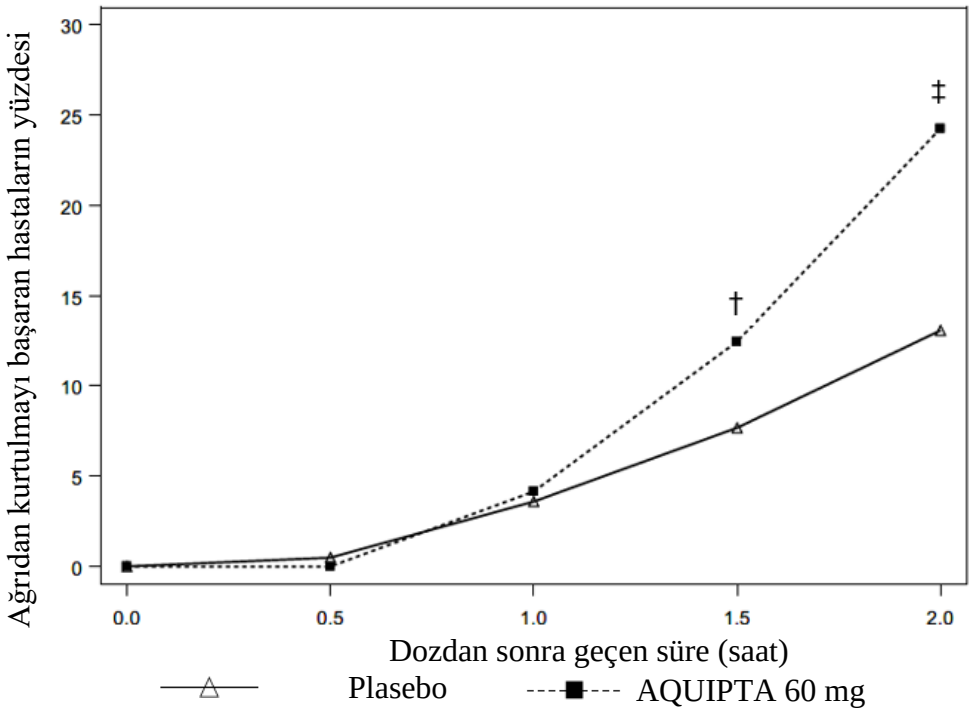
Tablo 3: ECLIPSE'de 1. Atak sırasındaki etkililik sonlanım noktaları

	AQUIPTA 60 mg N=602	**Plasebo N=612**
2 saat içinde ağrısızlık		
% Yanıt verenler	24,3	13,1
Odds oranı (95% güven aralığı)	2,36 (1,76; 3,15)	
p-değeri	<0,0001[a]	
En rahatsız edici semptomun[b] 2 saat içinde ortadan kalkması		
% Yanıt verenler	43,7	32,7
Odds oranı (95% güven aralığı)	1,77 (1,41; 2,24)	
p-değeri	<0,0001[a]	
2 saat içinde ağrının hafiflemesi		
% Yanıt verenler	72,1	54,4
Odds oranı (95% güven aralığı)	2,35 (1,85; 2,98)	
p-değeri	<0,0001[a]	
2 ila 48 saat arası süren ağrı hafiflemesi		
% Yanıt verenler	16,6	5,7
Odds oranı (95% güven aralığı)	3,62 (2,43; 5,39)	
p-değeri	<0,0001[a]	

[a] Çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş p değerleri
[b] Hasta tarafından mide bulantısı (%31), fotofobi (%44) veya fonofobi (%25) olarak tanımlanmıştır.

AQUIPTA 60 mg ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir yüzdesi, plasebo alan hastalara kıyasla, 1. Atak sırasında 1,5 saat içinde ağrıdan kurtulma sağlamıştır (Şekil 1). Atogepant ayrıca, hastaların %26,3'ünün 3 migren atağından en az 2'sinde 2 saat içinde ağrıdan kurtulmasıyla klinik olarak anlamlı ve tutarlı bir etki göstermiştir.

Şekil 1: ECLIPSE çalışmasında 1. Atak sonrasında 2 saat içinde ağrıdan kurtulma sağlayan hastaların yüzdesi



† p < 0,001 (çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmemiştir)
‡ p < 0,0001 (çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiştir)

Migren profilaksisi

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

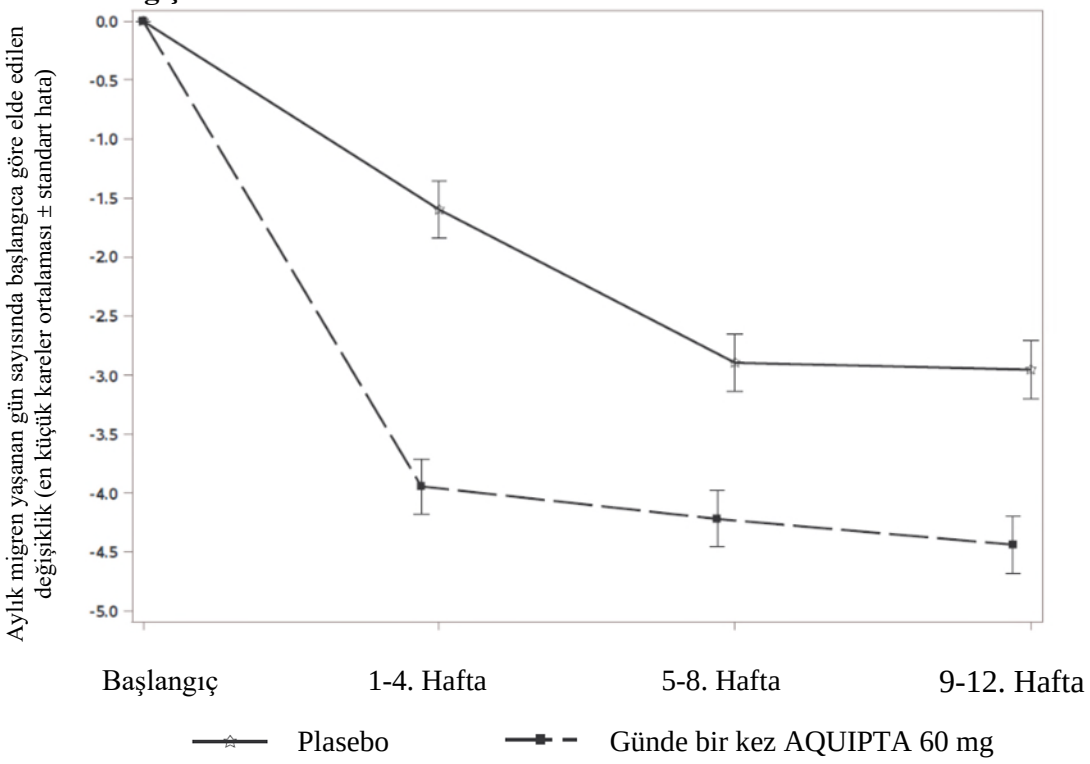
ağrısı yaşanan gün sayısında başlangıca göre elde edilen değişiklik, ortalama aylık akut ilaç kullanımı olan gün sayısında başlangıca göre elde edilen değişiklik, ortalama MMD'de başlangıca göre en az %50 oranında azalma elde edilen hastaların oranı (3 aylık ortalama) ve işlevselliğin değerlendirildiği hasta tarafından bildirilen çeşitli sonuç ölçütleri yer almıştır. Tablo 4'te özetlendiği üzere, ADVANCE çalışmasındaki primer ve sekonder etkililik sonlanım noktaları açısından plaseboya kıyasla AQUIPTA için istatistiksel olarak anlamlı bulgular ortaya konulmuştur.

Tablo 4: 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	
p 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	
p 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	
p 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)	
p değeri	<0,001	

Şekil 2, 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 2: 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 ≥%50, ≥%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. topiramat, 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 değerlendiriren 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, topiramat) 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.

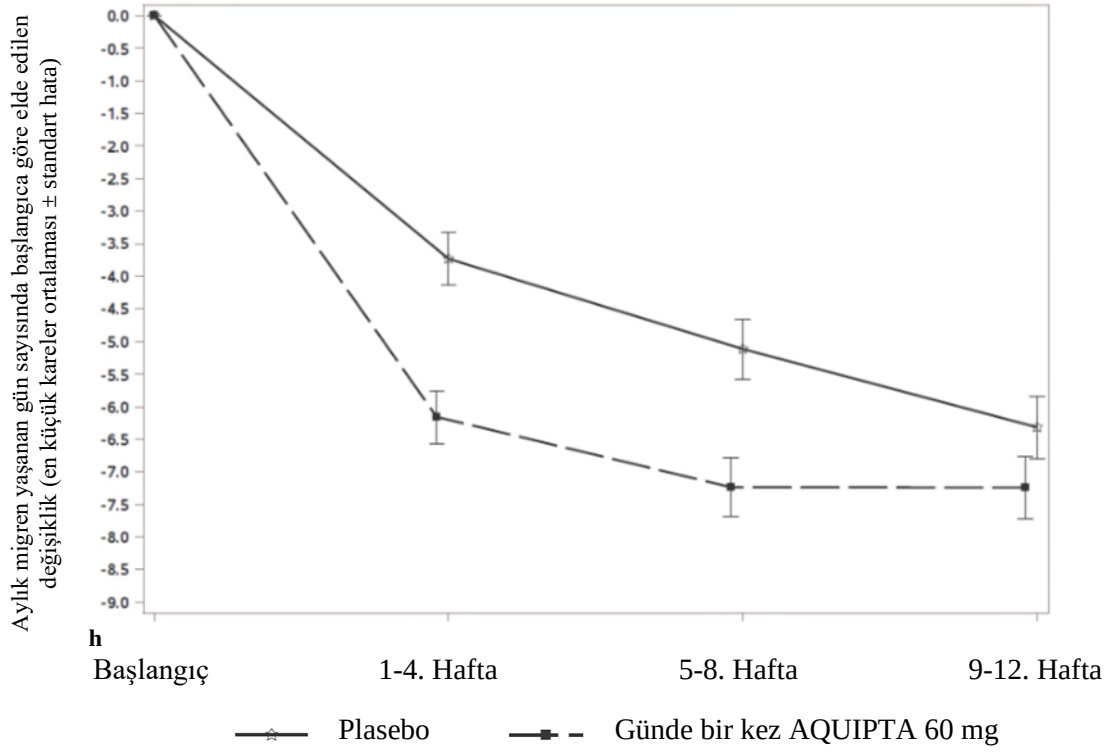
Primer etkililik sonlanım noktası, 12 haftalık tedavi dönemi süresince ortalama MMD sayısında başlangıca göre elde edilen değişiklik olarak belirlenmiştir. Multiplisite açısından kontrol edilen sekonder sonlanım noktaları arasında; ortalama aylık baş ağrısı yaşanan gün sayısında başlangıca göre elde 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 5'te özetlendiği üzere, PROGRESS çalışmasına yönelik primer ve sekonder etkililik sonlanım noktaları açısından plaseboya kıyasla AQUIPTA için istatistiksel olarak anlamlı bulgular ortaya konulmuştur.

Tablo 5**: 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	
p 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	
p 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	
p değeri	0,002	
12 haftalık dönemde ≥%50 MMD yanıtı elde edilen hastalar		
Yanıt veren hastalar, %	40	27
Odds oranı (%95 GA)	1,90 (1,29; 2,79)	
p değeri	0,002	

Şekil **3**, PROGRESS 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.

Şekil 3: PROGRESS çalışmasında aylık migren yaşanan gün sayısında başlangıca göre elde edilen değişiklik.



Topiramat ile karşılaştırıldığında tolere edilebilirlik ve etkililik
TEMPLE çalışmasında, epizodik veya kronik migreni olan 540 yetişkin hasta randomize edilerek 24 haftalık çift kör dönemde günde bir kez atogepant 60 mg (N = 273) veya günde 50–100 mg topiramat (N = 267) aldı. Atogepant, advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma oranına göre topiramata kıyasla daha iyi tolere edildi (atogepant: %12,1; topiramat: %29,6; p<0,0001; birincil sonlanım noktası). Çalışmanın 4–6. ayları arasında atogepant grubundaki hastaların %64,1'i, topiramat grubundaki hastaların %39,3'üne kıyasla aylık migren günlerinde (MMD) en az %50 azalma sağladı (p<0,0001).

Uzun dönem çalışma
AQUIPTA 60 mg günde bir kez kullanılan açık etiketli, kontrolsüz bir çalışmada etkinliğin 3 yıla kadar sürdüğü gösterildi. Çalışmaya ELEVATE çalışmasını tamamlayan 270 epizodik migren hastası ve PROGRESS çalışmasını tamamlayan 325 kronik migren hastası dahil edildi. Genel olarak hastaların %63'ü 3 yıllık açık etiketli tedaviyi tamamladı ve yeni bir güvenlilik sinyali saptanmadı. Başlangıç değerlerine göre aylık migren günü (MMD) ortalamasındaki azalma, 156 haftalık açık etiketli tedavi süresince hem epizodik hem de kronik migren için sürdürüldü. 3 yıllık çalışmayı tamamlayanlarda, 153–156. haftalar arasında MMD'de ≥%50, ≥%75 ve %100 azalma yanıt oranları sırasıyla epizodik migren hastalarında %79,6, %61,7 ve %35,8; kronik migren hastalarında ise %75,4, %52,5 ve %20,3 oldu.

Pediyatrik popülasyon
Avrupa İlaç Ajansı, akut tedavisi ve 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 (Cmaks %30 ve EAA %60) anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır.

Atogepantın kararlı durumdaki topiramat (hafif CYP3A4 indükleyicisi) olan ile birlikte uygulanması, atogepant maruziyetinde (Cmaks %24 ve EAA %25) azalma ile sonuçlanmıştır.

İn 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 ^{14}C-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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Atogepant, 300 mg'a kadar tek doz ve günde bir kez 170 mg'a kadar tekrarlanan doz uygulamalarında dozla doğrusal farmakokinetik sergiler.

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 (CLcr ≥30-89 ml/dk) böbrek fonksiyonu normal olanlara (CLcr 90 ml/dk) göre atogepantın farmakokinetiğinde anlamlı bir fark yoktur. Şiddetli böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığı (SDBH; CLcr <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.

Anne sütüne geçiş:

Doğumdan sonraki 1 ila 6 ay arasında tek doz 60 mg atogepant oral olarak uygulanan 12 sağlıklı emziren kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, anne sütündeki atogepantın en yüksek seviyeleri uygulamadan 1 ila 3 saat sonra meydana gelmiştir. Anne sütündeki atogepantın Cmax ve AUC değerleri, kadınların plazmasındaki değerlere kıyasla yaklaşık %93 daha düşüktür. Ortalama göreceli bebek dozu, anne ağırlığına göre ayarlanmış dozun yaklaşık %0,19'u (aralık %0,06 ila %0,33) olup, ortalama süt-plazma oranı 0,08 (0,02 ila 0,10) dir. 24 saat içinde anne sütüne geçen toplam atogepant miktarı minimal düzeyde olup, 0,01 mg'dan azdır.

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, genotoksisite, fototoksisite 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 viseral 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 ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

2 tablet içeren ambalajlar için her birinde 2 tablet bulunan alüminyum folyo ve PVC/PE/PCTFE blisterler.

7 ve 28 tablet içeren ambalajlar için her birinde 7 tablet bulunan alüminyum folyo ve PVC/PE/PCTFE blisterler.

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

AbbVie Tıbbi İlaçlar San. ve Tic. Ltd. Şti.
Barbaros Mah. Begonya Sk. Nidakule Ataşehir
Batı Blok No: 1 İç Kapı No: 33
34746 Ataşehir / İstanbul

Tel: 0216 633 23 00
Faks: 0216 425 85 39

8. RUHSAT NUMARASI

2026/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.01.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ: