

REF.RF 1919258/22

REG. ISP F-27802/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA
Comprimidos 10-30-60 mg (ATOGEPAANT)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

1.1 Nombre genérico

Atogepant

1.2 Nombre comercial

AQUIPTA

2. INDICACIONES

AQUIPTA está indicado para el tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos, **que tienen al menos cuatro días de migraña al mes.**

3. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3.1 Posología recomendada

La dosis recomendada de AQUIPTA es de 10 mg, 30 mg o 60 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

3.2 Dosis olvidada

La dosis olvidada se debe tomar inmediatamente. Si es casi la hora de la siguiente dosis, se debe indicar a los pacientes que omitan la dosis olvidada y tomen la siguiente dosis según lo previsto.

3.3 Modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis para el uso concomitante de medicamentos específicos y para los pacientes con deterioro renal se indican en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis para las interacciones medicamentosas y para las poblaciones específicas

Modificaciones de la dosis	Dosis diaria recomendada
Medicamento concomitante	
Inhibidores potentes de CYP3A4	10 mg
Inductores potentes y moderados de CYP3A4	30 mg o 60 mg
Inhibidores de OATP	10 mg o 30 mg
Deterioro renal	
Deterioro renal grave y enfermedad renal terminal (ESRD; CLcr <30 ml/min)	10 mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg****3.4 Dosificación en poblaciones especiales****3.4.1 Pediátricos**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de AQUIPTA en pacientes pediátricos.

3.4.2 Geriátricos

El modelo farmacocinético de la población sugiere que no hay diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas entre los sujetos de edad avanzada y los más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis de AQUIPTA en pacientes de edad avanzada.

3.4.3 Deterioro renal

Para el deterioro renal grave y ESRD, consulte la Tabla 1. No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal leve o moderado.

En el caso de pacientes con ESRD sometidos a diálisis intermitente, AQUIPTA se debe tomar preferentemente después de la diálisis.

3.4.4 Insuficiencia hepática

Evite el uso de AQUIPTA en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

4. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Ninguna

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**6.1 Inhibidores de CYP3A4**

La coadministración de AQUIPTA con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, dio lugar a un aumento significativo de la exposición de atogepant en sujetos sanos. La dosis recomendada de AQUIPTA con el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina) es de 10 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis de AQUIPTA con el uso concomitante de inhibidores moderados o débiles de CYP3A4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg

6.2 Inductores de CYP3A4

La coadministración de AQUIPTA con rifampicina [rifampin] en estado estacionario, un inductor potente de CYP3A4, dio lugar a una disminución significativa de la exposición de atogepant en sujetos sanos. La administración concomitante de AQUIPTA con inductores moderados de CYP3A4 también puede dar lugar a una disminución de la exposición de atogepant. La dosis recomendada de AQUIPTA con el uso concomitante de inductores potentes o moderados de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan, efavirenz, etravirina) es de 30 mg o 60 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis de AQUIPTA con el uso concomitante de inductores débiles de CYP3A4.

6.3 Inhibidores de OATP

La coadministración de AQUIPTA con una dosis única de rifampicina [rifampin], un inhibidor de OATP, dio lugar a un aumento significativo de la exposición de atogepant en sujetos sanos. La dosis recomendada de AQUIPTA con el uso concomitante de inhibidores de OATP (por ejemplo, ciclosporina) es de 10 mg o 30 mg una vez al día.

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

7.1 Embarazo

Resumen del riesgo

No existen datos adecuados sobre el riesgo del desarrollo asociado al uso de AQUIPTA en mujeres embarazadas. En estudios con animales, la administración oral de atogepant durante el periodo de organogénesis produjo efectos adversos en el desarrollo de las ratas (disminución del peso corporal del feto y aumento de la incidencia de variaciones fetales) a exposiciones superiores a las utilizadas clínicamente, las que se asociaron a la toxicidad materna.

7.1.1 Datos (en animales y/o humanos)

Datos en animales

La administración oral de atogepant (0, 5, 15, 125 o 750 mg/kg/día) a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis dio lugar a una disminución del peso corporal del feto y a un aumento de la incidencia de las variaciones fetales en las dos dosis más altas probadas (125 y 750 mg/kg) que se asoció con la toxicidad materna. A la dosis sin efecto (15 mg/kg/día) para los eventos adversos sobre el desarrollo embrionario, la exposición plasmática (AUC) fue aproximadamente 4 veces superior a la de los humanos a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 60 mg/día.

La administración oral de atogepant (0, 30, 90 o 130 mg/kg/día) a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis no produjo efectos adversos en el desarrollo embrionario. La dosis más alta probada (130 mg/kg/día) se asoció con exposiciones plasmáticas (AUC) aproximadamente 8 veces superiores a las de los seres humanos en la MRHD.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg

La administración oral de atogepant (0, 15, 45 o 125 mg/kg/día) a ratas durante la gestación y la lactancia no produjo efectos adversos en el desarrollo. La exposición plasmática (AUC) a la dosis más alta probada es aproximadamente 15 veces superior a la de los seres humanos en la MRHD.

7.2 Lactancia

No existen datos relacionados sobre la presencia de atogepant en la leche humana, los efectos de atogepant sobre el lactante ni los efectos de atogepant sobre la producción de leche. En ratas lactantes, la dosis oral de atogepant dio lugar a niveles de atogepant en la leche aproximadamente 2 veces superiores a los del plasma materno. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre de la administración de AQUIPTA y cualquier posible efecto adverso de AQUIPTA en el bebé amamantado o de la condición materna subyacente.

8. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

N/A

9. REACCIONES ADVERSAS

9.1 Experiencia en ensayos clínicos

La seguridad de AQUIPTA se evaluó en 1.970 pacientes con migraña que recibieron al menos una dosis de AQUIPTA. De ellos, 997 pacientes fueron expuestos a AQUIPTA una vez al día durante al menos 6 meses y 670 pacientes fueron expuestos durante 12 meses.

En los estudios clínicos de 12 semanas controlados con placebo (Estudio 1 y Estudio 2), 314 pacientes recibieron al menos una dosis de 10 mg de AQUIPTA una vez al día, 411 pacientes recibieron al menos una dosis de 30 mg de AQUIPTA una vez al día, 417 pacientes recibieron al menos una dosis de 60 mg de AQUIPTA una vez al día y 408 pacientes recibieron placebo.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que se produjeron durante el Estudio 1 y el Estudio 2.

Tabla 2: Reacciones adversas* que se produjeron con una incidencia de al menos el 2 % para AQUIPTA y mayor que el placebo en los Estudios 1 y 2

	Placebo (N= 408) %	AQUIPTA 10 mg (N = 314) %	AQUIPTA 30 mg (N = 411) %	AQUIPTA 60 mg (N = 417) %
Náusea	3	5	6	9
Estreñimiento	1	6	6	6
Fatiga/Somnolencia	3	4	4	6
Disminución del apetito	<1	2	1	2

*La mayoría de los casos fueron leves y ninguno fue serio.

La reacción adversa que condujo más frecuentemente a la discontinuación en los Estudios 1 y 2 fue el estreñimiento (0,5 %).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg**Elevaciones de las enzimas hepáticas

En los Estudios 1 y 2, la tasa de elevaciones de transaminasas por encima de 3 veces el límite superior a lo normal fue similar entre los pacientes tratados con AQUIPTA (1,0 %) y los tratados con placebo (1,8 %). Hubo casos con elevaciones de las transaminasas superiores a 3 veces el límite superior a lo normal que se asociaron temporalmente con el tratamiento con AQUIPTA; éstos fueron asintomáticos y se resolvieron dentro de las 8 semanas de discontinuación. No hubo casos de lesiones hepáticas graves ni ictericia.

Disminución del peso corporal

En los Estudios 1 y 2, la proporción de pacientes con una disminución de peso de al menos un 7 % en cualquier momento fue del 2,8 % para el placebo, del 3,8 % para 10 mg de AQUIPTA, del 3,2 % para 30 mg de AQUIPTA, y del 4,9 % para 60 mg de AQUIPTA.

9.2 Experiencia posterior a la comercialización

N/A

10. ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

N/A

11. SOBREDOSIS

No se dispone de un antídoto específico para el tratamiento de la sobredosis de AQUIPTA. El tratamiento de una sobredosis de AQUIPTA debe consistir en medidas generales de apoyo, incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

12. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clasificación: Atogepant es un antagonista del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Código ATC: N02CD07

12.1 Mecanismo de acción

Atogepant es un antagonista selectivo del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), de molécula pequeña y administrado por vía oral, que bloquea la unión del CGRP al receptor y antagoniza la función del receptor del CGRP. El CGRP es un neuropéptido que se ha asociado a la fisiopatología de la migraña. En el sistema trigeminovascular, el CGRP modula la señalización nociceptiva y la inflamación, y también funciona como vasodilatador.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg****12.2 Farmacodinámica**Electrofisiología cardíaca

A una dosis 5 veces superior a la dosis diaria máxima recomendada, AQUIPTA no prolonga el intervalo QT en ninguna magnitud clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética12.3.1 Absorción

Tras la administración oral de AQUIPTA, atogepant se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas >14 nM (EC₉₀ basada en el modelo de vasodilatación dérmica inducida por capsaicina [CIDV]) en 0,5 horas y valores de T_{máx} medios que oscilan entre 1 y 2 horas. Atogepant muestra una farmacocinética proporcional a la dosis hasta los 300 mg de dosis única, sin acumulación con una dosis diaria.

Cuando se administró AQUIPTA con una comida rica en grasas, el efecto de la comida no fue significativo (AUC y C_{máx} se redujeron aproximadamente un 18 % y un 22 %, respectivamente, sin efecto sobre el tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima de atogepant). En los estudios de eficacia clínica, AQUIPTA se administró sin tener en cuenta los alimentos.

12.3.2 Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de atogepant no fue dependiente de la concentración en el intervalo de 0,1 a 10 μ M; la fracción no unida de atogepant fue aproximadamente del 4,7 % en el plasma humano. El volumen de distribución aparente medio de atogepant (V_z/F) tras la administración oral es de aproximadamente 292 l.

12.3.3 Metabolismo

Atogepant se elimina principalmente a través del metabolismo, especialmente a través de CYP3A4. El compuesto principal (atogepant) y un metabolito glucurónico conjugado (M23) fueron los componentes circulantes más prevalentes en el plasma humano.

12.3.4 Excreción

La semivida de eliminación de atogepant es de aproximadamente 11 horas. El aclaramiento oral aparente medio (CL/F) de atogepant es de aproximadamente 19 L/h. Tras una dosis oral única de 50 mg de ¹⁴C-atogepant en sujetos masculinos sanos, el 42 % y el 5 % de la dosis se recuperó como atogepant inalterado en las heces y la orina, respectivamente.

12.4 Farmacocinética en poblaciones especiales

Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, la edad, el género, la raza y el peso corporal no tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética (C_{máx} y AUC) de atogepant. Por lo tanto, no se justifica ningún ajuste de dosis basado en estos factores.

12.4.1 Pediátricos

No hay datos disponibles.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg**12.4.2 Geriátricos

El modelo farmacocinético de la población sugiere que no hay diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas entre los sujetos de edad avanzada y los más jóvenes.

12.4.3 Deterioro renal

La vía de eliminación renal desempeña un papel menor en el aclaramiento de atogepant. Basándose en el análisis farmacocinético basado en la fisiología (PBPK) y en el análisis farmacocinético poblacional, no hay diferencias significativas en la farmacocinética de atogepant en pacientes con deterioro renal leve o moderado (CLcr 30-89 mL/min) en relación con aquellos con función renal normal (CLcr >90 mL/min). Dado que no se han estudiado los pacientes con deterioro renal grave ni con enfermedad renal terminal (ESRD; CLcr <30 mL/min), se recomienda el uso de la dosis efectiva más baja de atogepant (10 mg) en estos pacientes.

12.4.4 Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o grave (clase C de Child-Pugh) preexistente, la exposición total de atogepant se incrementó en un 24 %, 15 % y 38 %, respectivamente. Sin embargo, la exposición a atogepant no unido fue aproximadamente 3 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Evite el uso de AQUIPTA en pacientes con insuficiencia hepática grave.

12.4.7 Interacciones medicamentosas*Estudios in vitro*

Enzimas

In vitro, atogepant no es un inhibidor de CYP 3A4, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. Atogepant no inhibe MAO-A ni UGT1A1 en concentraciones clínicamente relevantes. No se prevé que atogepant sea un perpetrador clínicamente significativo de interacciones medicamentosas a través de la inhibición de CYP450, MAO-A o UGT1A1.

Atogepant no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes.

Transportadores

Atogepant es un sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y OAT1. Se recomienda el ajuste de la dosis para el uso concomitante de AQUIPTA con inhibidores de OATP sobre la base de un estudio de interacción clínica con un inhibidor de OATP [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].

No se espera que la coadministración de atogepant con inhibidores de BCRP y/o P-gp aumente la exposición de atogepant. Atogepant no es un sustrato de OAT3, OCT2 ni MATE1.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg**

Atogepant no es un inhibidor de P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, NTCP, BSEP, MRP3 ni MRP4 a concentraciones clínicamente relevantes. Atogepant es un inhibidor débil de OATP1B1, OATP1B3, OCT1 y MATE1. No se esperan interacciones medicamentosas clínicas de atogepant como perpetrador con estos transportadores.

*Estudios in vivo***Inhibidores de CYP3A4**

La coadministración de AQUIPTA con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, dio lugar a un aumento clínicamente significativo ($C_{\text{máx}}$ de 2,15 veces y AUC de 5,5 veces) de la exposición de atogepant en sujetos sanos [*consulte Interacciones medicamentosas (7.1)*].

El modelo de PBPK sugirió que la coadministración de AQUIPTA con inhibidores moderados (por ejemplo, ciclosporina, ciprofloxacino, fluconazol, fluvoxamina, jugo de pomelo) o débiles (por ejemplo, cimetidina, esomeprazol) de CYP3A4 aumenta la AUC de atogepant en 1,7 y 1,1 veces, respectivamente. No se espera que los cambios en la exposición de atogepant sean clínicamente significativos cuando se coadministra con inhibidores débiles o moderados de CYP3A4.

Inductores de CYP3A4

La coadministración de AQUIPTA con rifampicina [rifampin], un inductor potente de CYP3A4, disminuyó la AUC de atogepant en un 60 % y la $C_{\text{máx}}$ en un 30 % en sujetos sanos [*consulte Interacciones medicamentosas (7.2)*]. No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa para evaluar el uso concomitante con inductores moderados de CYP3A4. Los inductores moderados de CYP3A4 pueden disminuir la exposición de atogepant [*consulte Interacciones medicamentosas (7.2)*]. No se observó una interacción clínicamente significativa con la administración concomitante de AQUIPTA y topiramato, un inductor débil de CYP3A4.

Inhibidores de BCRP/OATP/P-gp

La coadministración de AQUIPTA con una dosis única de rifampicina [rifampin], un inhibidor de OATP, aumentó la AUC de atogepant en 2,85 veces y la $C_{\text{máx}}$ en 2,23 veces en sujetos sanos [*consulte Interacciones medicamentosas (7.3)*].

La coadministración de AQUIPTA con quinidina, un inhibidor de P-gp, aumentó la AUC de atogepant en un 26 % y la $C_{\text{máx}}$ en un 4 % en sujetos sanos. No se espera que los cambios en la exposición de atogepant sean clínicamente significativos cuando se coadministra con inhibidores de P-gp.

El modelo de PBPK sugiere que la coadministración de AQUIPTA con inhibidores de BCRP aumenta la exposición de atogepant en 1,2 veces. No se espera que este aumento sea clínicamente significativo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg**

Evaluaciones de la interacción con otros medicamentos

La coadministración de AQUIPTA con componentes anticonceptivos orales de etinilestradiol y levonorgestrel, famotidina, esomeprazol, paracetamol, naproxeno, sumatriptán, topiramato o ubrogepant no dio lugar a interacciones farmacocinéticas significativas ni para atogepant ni para los medicamentos coadministrados.

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de AQUIPTA para el tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos se demostró en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo (Estudio 1 y Estudio 2). En los estudios participaron pacientes con al menos 1 año de historial de migraña con o sin aura, según los criterios de diagnóstico de la Clasificación internacional de trastornos de cefalea (ICHD-3).

En el Estudio 1 (NCT03777059), 910 pacientes fueron aleatorizados 1:1:1:1 para recibir 10 mg de AQUIPTA (N = 222), 30 mg de AQUIPTA (N = 230), 60 mg de AQUIPTA (N = 235) o placebo (N = 223), una vez al día durante 12 semanas. En el Estudio 2 (NCT02848326), 652 pacientes fueron aleatorizados 1:2:2:2 para recibir 10 mg de AQUIPTA (N = 94), 30 mg de AQUIPTA (N = 185), 60 mg de AQUIPTA (N = 187) o placebo (N = 186), una vez al día durante 12 semanas. En ambos estudios, se permitió a los pacientes utilizar tratamientos para las cefaleas agudas (es decir, triptanes, derivados de la ergotamina, AINE, acetaminofeno y opiáceos), según sea necesario. Los estudios excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio, ictus o ataques isquémicos transitorios dentro de los seis meses anteriores a la selección.

Estudio 1 (ADVANCE)

El criterio de valoración primario de la eficacia fue el cambio con respecto al valor basal en la media de días de migraña al mes (MMD) a lo largo del período de tratamiento de 12 semanas. Los criterios de valoración adicionales incluyeron el cambio respecto al valor basal en la media de días de cefalea al mes; el cambio respecto al valor basal en la media de días de uso de medicación aguda al mes; la proporción de pacientes que lograron una reducción de al menos el 50 % respecto al valor basal en la media de días de migraña (promedio de 3 meses); el cambio respecto al valor basal en la semana 12 de los puntajes del dominio Función-R restricción (RFR) del Cuestionario de calidad de vida específico para la migraña versión 2.1 (MSQ v2.1); el cambio con respecto al valor basal en los puntajes medios mensuales del dominio Desempeño de las actividades diarias (PDA) del Deterioro de la actividad en la migraña-Diaria (AIM-D); y el cambio con respecto al valor basal en los puntajes medios mensuales del dominio Deterioro físico (PI) de AIM-D. También se evaluó la reducción de $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y 100% en MMD en intervalo de 4 semanas.

Los puntajes del dominio RFR de MSQ v2.1 evalúan la frecuencia con la que la migraña afecta a la función relacionada con las actividades sociales y laborales diarias durante las últimas 4 semanas. Los puntajes van de 0 a 100. Los puntajes más altos indican un menor impacto de la migraña y los aumentos con respecto al valor basal indican una mejora.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg**

AIM-D evalúa la dificultad para realizar las actividades cotidianas (dominio PDA) y el deterioro físico (dominio PI) debido a la migraña con puntajes que van de 0 a 100. Los puntajes más altos indican un mayor impacto de la cefalea y las reducciones con respecto al valor basal indican una mejora.

Un total de 805 (88 %) pacientes completaron el periodo de estudio doble ciego de 12 semanas. Los pacientes tenían una edad media de 42 años (rango: 18 a 73 años), el 89 % eran mujeres, el 83 % eran blancos, el 14 % eran negros y el 9 % eran de etnia hispana o latina. La frecuencia media de las migrañas al inicio del estudio era de aproximadamente 8 días de migraña al mes y era similar en todos los grupos de tratamiento.

El tratamiento con AQUIPTA demostró mejoras estadísticamente significativas en los principales criterios de valoración de eficacia en comparación con el placebo en el Estudio 1, como se resume en la Tabla 3.

Tabla 3: Criterios de valoración de eficacia en el Estudio 1

Criterio de valoración	AQUIPTA 10 mg N=214	AQUIPTA 30 mg N=223	AQUIPTA 60 mg N=222	Placebo N=214
Días de migraña al mes (MMD) a lo largo de 12 semanas				
Basal	7,5	7,9	7,8	7,5
Cambio medio desde el valor basal	-3,7	-3,9	-4,2	-2,5
Diferencia con el Placebo	-1,2	-1,4	-1,7	
Valor <i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	
Días de cefalea al mes a lo largo de 12 semanas				
Basal	8,4	8,8	9,0	8,4
Cambio medio desde el valor basal	-3,9	-4,0	-4,2	-2,5
Diferencia con el Placebo	-1,4	-1,5	-1,7	
Valor <i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	
Días de medicación aguda al mes a lo largo de 12 semanas				
Basal	6,6	6,7	6,9	6,5
Cambio medio desde el valor basal	-3,7	-3,7	-3,9	-2,4
Diferencia con el Placebo	-1,3	-1,3	-1,5	
Valor <i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	
≥ 50 % de respondedores de MMD a lo largo de 12 semanas				
% de respondedores	56	59	61	29
Diferencia con el Placebo (%)	27	30	32	
Valor <i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	
Dominio RFR de MSQ v2.1* en la semana 12				
Basal	44,9	44,0	46,8	46,8
Cambio medio desde el valor basal	30,4	30,5	31,3	20,5
Diferencia con el Placebo	9,9	10,1	10,8	
Valor <i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	
Dominio PDA de AIM-D** a lo largo de 12 semanas				

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg**

Basal	15,5	16,9	15,9	15,2
Cambio medio desde el valor basal	-7,3	-8,6	-9,4	-6,1
Diferencia con el Placebo	-1,2	-2,5	-3,3	
Valor <i>p</i>	NS [†]	<0,001	<0,001	
 dominio PI de AIM-D** a lo largo de 12 semanas				
Basal	11,7	13,0	11,6	11,2
Cambio medio desde el valor basal	-5,1	-6,0	-6,5	-4,0
Diferencia con el Placebo	-1,1	-2,0	-2,5	
Valor <i>p</i>	NS [†]	0,002	<0,001	

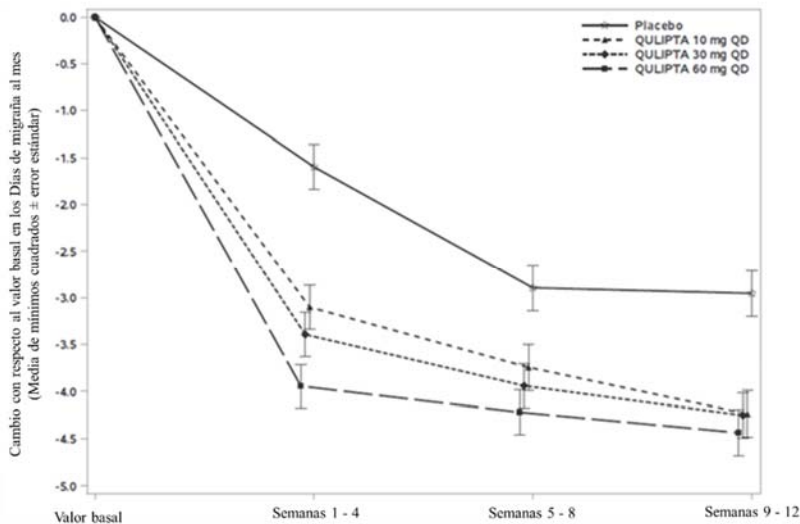
* Puntajes del dominio Función-R restricción (RFR) del Cuestionario de calidad de vida específico para la migraña versión 2.1

** Puntajes del dominio Deterioro de la actividad en la migraña-Diaria: Desempeño de las actividades diarias (PDA) y Deterioro físico (PI)

†No existen diferencias estadísticamente significativas (NS)

La Figura 1 muestra el cambio medio desde el valor basal en MMD en el Estudio 1. Los pacientes tratados con AQUIPTA tuvieron mayores disminuciones medias desde el valor basal en MMD a lo largo del período de tratamiento de 12 semanas en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Durante el primer mes de tratamiento (a partir del primer día después de la dosis inicial), AQUIPTA tuvo una mayor disminución media desde el valor basal en los días de migraña a la semana en comparación con los pacientes tratados con placebo.

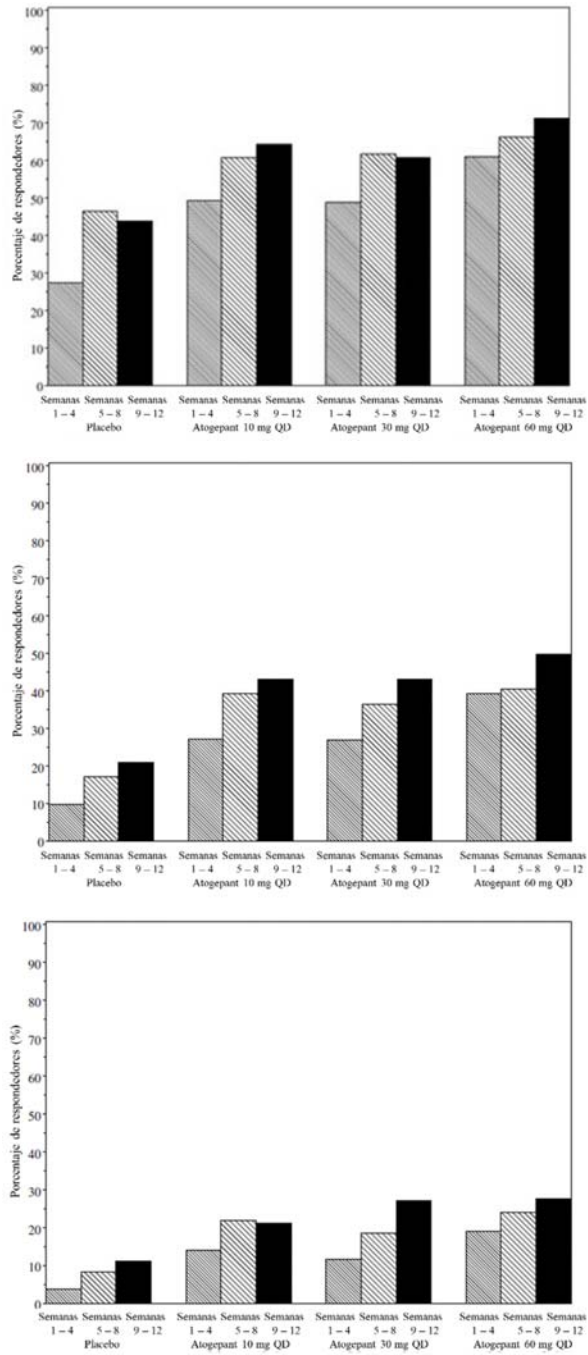
Figura 1: Cambio con respecto al valor basal en los días de migraña al mes en el Estudio 1



En el Estudio 1, las proporciones de participantes con una reducción de $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y 100% de los días de migraña al mes fueron mayores para cada uno de los grupos de atogepant una vez al día en comparación con el placebo en cada uno de los intervalos de 4 semanas evaluados (Semanas 1 a 4, 5 a 8 y 9 a 12).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg**

Figura 2: Reducción de $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y 100% en los días de migraña por intervalo de 4 semanas en el Estudio 1



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg**

Estudio 2

El criterio de valoración primario de la eficacia fue el cambio con respecto al valor basal en la media de días de migraña al mes a lo largo del período de tratamiento de 12 semanas.

Los pacientes tenían una edad media de 40 años (rango: 18 a 74 años), el 87 % eran mujeres, el 76 % eran blancos, el 20 % eran negros y el 15 % eran de etnia hispana o latina. La frecuencia media de las migrañas al inicio del estudio era de aproximadamente 8 días de migraña al mes. Un total de 541 (83 %) pacientes completaron el periodo de estudio doble ciego de 12 semanas.

En el Estudio 2, hubo una reducción significativamente mayor de la media de días de migraña al mes a lo largo del período de tratamiento de 12 semanas en los tres grupos de tratamiento con AQUIPTA en comparación con el placebo, como se resume en la Tabla 4.

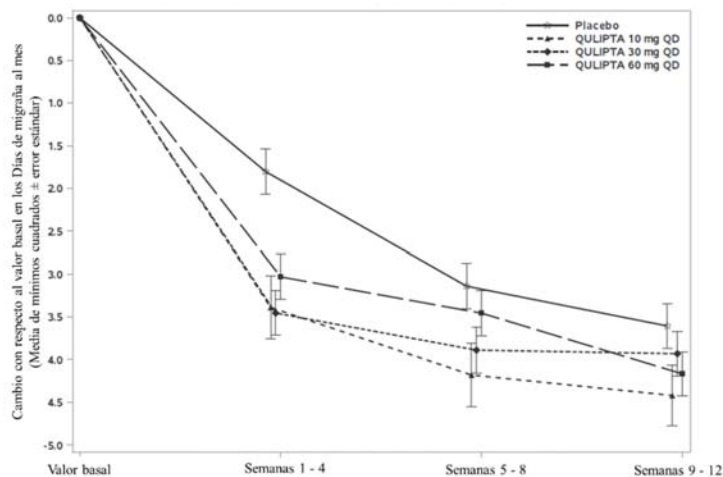
• **Tabla 4: Criterios de valoración de eficacia en el Estudio 2**

	AQUIPTA 10 mg N=92	AQUIPTA 30 mg N=182	AQUIPTA 60 mg N=177	Placebo N=178
Días de migraña al mes (MMD) a lo largo de 12 semanas				
Basal	7,6	7,6	7,7	7,8
Cambio medio desde el valor basal	-4,0	-3,8	-3,6	-2,8
Diferencia con el Placebo	-1,1	-0,9	-0,7	
Valor <i>p</i>	0,024	0,039	0,039	
Días de cefalea al mes a lo largo de 12 semanas				
Basal	8,9	8,7	8,9	9,1
Cambio medio desde el valor basal	-4,3	-4,2	-3,9	-2,9
Diferencia con el Placebo	-1,4	-1,2	-0,9	
Valor <i>p</i>	0,024	0,039	0,039	

La Figura 3 muestra el cambio medio desde el valor basal en MMD en el Estudio 2. Los pacientes tratados con AQUIPTA tuvieron mayores disminuciones medias desde el valor basal en MMD a lo largo del período de tratamiento de 12 semanas en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg

Figura 3: Cambio con respecto al valor basal en los días de migraña al mes en el Estudio 2



Resultados del estudio a largo plazo

Los resultados de un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 52 semanas de duración, que evaluó la seguridad y la tolerabilidad de 60 mg de atogepant, demostraron que se consiguió una reducción clínicamente relevante de la media de días al mes de migraña dentro del primer mes y que se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 1 año. El tratamiento con atogepant se asoció a una reducción del número medio de LS de días al mes de migraña durante el primer mes (Semanas 1 a 4) de -3,84 días y continuó mejorando durante el resto del periodo de tratamiento de 52 semanas hasta alcanzar una reducción media de LS de -5,19 días en el último mes (Semanas 49 a 52).

La proporción de participantes que respondieron con una reducción $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y 100% de los días de migraña al mes en las Semanas 1 a 4 fue del 60,4 %, 37,2 % y 20,7 %, respectivamente, y la proporción de participantes en las Semanas 49 a 52 fue del 84,2 %, 69,9 % y 48,4 %, respectivamente.

14. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

14.1 Carcinogenicidad

Atogepant se administró por vía oral a ratones (0, 5, 20 o 75 mg/kg/día en los machos; 0, 5, 30 o 160 mg/kg/día en las hembras) y a ratas (0, 10, 20 o 100 mg/kg en los machos; 0, 25, 65 o 200 mg/kg en las hembras) durante un máximo de 2 años. No hubo evidencia de tumores relacionados con el medicamento en ninguna de las dos especies. La exposición plasmática a las dosis más altas probadas en ratones y ratas fue aproximadamente 8 y 20 a 35 veces, respectivamente, la de los seres humanos a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 60 mg/día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg****14.2 Mutagenicidad**

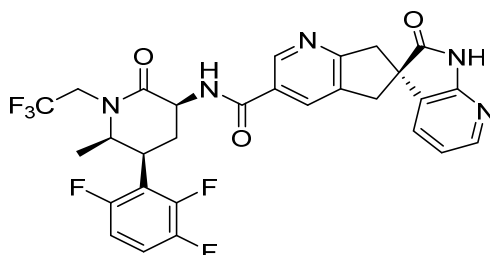
Atogepant fue negativo en ensayos in vitro (Ames, ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino) e in vivo (micronúcleos en médula ósea de rata).

14.3 Deterioro de la fertilidad

La administración oral de atogepant (0, 5, 20 o 125 mg/kg/día) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento y continuando en las hembras hasta el Día de gestación 7 no produjo efectos adversos sobre la fertilidad ni el rendimiento reproductivo. Las exposiciones plasmáticas (AUC) a la dosis más alta probada es aproximadamente 15 veces superior a la de los seres humanos en la MRHD.

15. PROPIEDADES FARMACÉUTICAS**15.1 Descripción**

El principio activo de AQUIPTA es atogepant, un antagonista del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). El nombre químico de atogepant es (3'S)-N- [(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidina-3-il]-2'-oxo-1', 2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxamida y tiene la siguiente fórmula estructural:



La fórmula molecular es C₂₉H₂₃F₆N₅O₃ y el peso molecular es 603,5. Atogepant es un polvo de color blanco a blanquecino. Es libremente soluble en etanol, soluble en metanol, moderadamente soluble en acetona, ligeramente soluble en acetonitrilo y prácticamente insoluble en agua.

AQUIPTA se presenta en forma de comprimidos para administración oral que contienen 10 mg, 30 mg o 60 mg de atogepant.

15.2 Lista de excipientes

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

15.3 Instrucciones de preparación

N/A

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 mg****15.4 Almacenamiento**

Almacenar a no más de 25 °C.

15.5 Cómo se suministra

AQUIPTA de 10 mg se presenta en forma de comprimidos biconvexos redondos, de color blanco a blanquecino, con la inscripción “A” y “10” en una de las caras.

- Blíster
 - Envases de X comprimidos

AQUIPTA de 30 mg se presenta en forma de comprimidos biconvexos ovalados, de color blanco a blanquecino, con la inscripción “A30” en una de las caras.

- Blíster
 - Envases de X comprimidos

AQUIPTA de 60 mg se presenta en forma de comprimidos biconvexos ovalados, de color blanco a blanquecino, con la inscripción “A60” en una de las caras.

- Blíster
 - Envases de X comprimidos