

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AQUIPTA COMPRIMIDOS 60 MG****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AQUIPTA  
Comprimidos 10-60 mg (ATOGEANT)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO****1.1 Nombre genérico**

Atogepant

**1.2 Nombre comercial**

AQUIPTA

**2. INDICACIONES**

AQUIPTA está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos, que tengan al menos cuatro días de migraña al mes.

**3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN****3.1 Dosis recomendada**

La dosis recomendada de AQUIPTA es de 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 programado.

**3.3 Modificación de la dosis**

Las modificaciones de la dosis para el uso concomitante de medicamentos específicos (*véase la sección INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS*) y para los pacientes con insuficiencia renal se indican en la Tabla 1.

**Tabla 1: Modificaciones de la dosis para interacciones farmacológicas y para poblaciones específicas**

| <b>Modificaciones de la dosis</b>   | <b>Dosis diaria recomendada de AQUIPTA</b> |
|---|--|
| <b>Clase de medicamento concomitante</b>  |  |
| Inhibidores potentes de CYP3A4  | 10 mg                                      |
| Inhibidores de OATP   | 10 mg                                      |
| <b>Insuficiencia renal</b>  |  |
| Insuficiencia renal severa e insuficiencia 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 Pacientes pediátricos**

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

**3.4.2 Pacientes geriátricos**

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

**3.4.3 Insuficiencia renal**

Para los pacientes con insuficiencia renal severa y ESRD, consulte el ajuste de dosis en la Tabla 1. No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

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 severa (Child-Pugh clase C) (véanse las **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B).

**4. CONTRAINDICACIONES**

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

**5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Ninguna

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

La coadministración de AQUIPTA con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, produjo un aumento significativo de la exposición de atogepant en sujetos sanos (véanse las **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). 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 Inhibidores de OATP**

La coadministración de AQUIPTA con una dosis única de rifampicina, un inhibidor de OATP, produjo un aumento significativo de la exposición de atogepant en sujetos sanos (*véanse las PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*). 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 para el 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 con 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 produjo una disminución del peso corporal del feto y 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 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) de aproximadamente 8 veces la de los humanos en la MRHD.

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 la de los humanos en la MRHD.

**7.2 Lactancia**

No existen datos 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 produjo niveles de atogepant en la leche de aproximadamente 2 veces superiores a aquellos en el 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.

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

**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 2.657 pacientes con migraña que recibieron al menos una dosis de AQUIPTA. De ellos, 1225 pacientes fueron expuestos a AQUIPTA una vez al día durante al menos 6 meses y 826 pacientes fueron expuestos durante 12 meses.

En los estudios clínicos de 12 semanas controlados con placebo, 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, 343 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 30 mg dos veces al día, 678 pacientes recibieron al menos una dosis de 60 mg AQUIPTA una vez al día y 663 pacientes recibieron placebo.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que se presentaron durante los estudios comparativos con placebo.

**Tabla 2: Reacciones adversas\* que se presentaron con una Incidencia de al menos 2 % para AQUIPTA y mayor que el placebo en los estudios comparativos con placebo**

|                         | Placebo<br>(N= 663)<br>% | AQUIPTA<br>10 mg QD<br>(N = 314)<br>% | AQUIPTA<br>30 mg QD<br>(N = 411)<br>% | AQUIPTA<br>30 mg BID<br>(N = 343)<br>% | AQUIPTA<br>60 mg QD<br>(N = 678)<br>% |
|-------------------------|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
| Náusea                  | 3                        | 5                                     | 6                                     | 8                                      | 9                                     |
| Estreñimiento           | 2                        | 6                                     | 6                                     | 9                                      | 8                                     |
| Fatiga/Somnolencia      | 4                        | 4                                     | 4                                     | 5                                      | 5                                     |
| Disminución del apetito | <1                       | 2                                     | 1                                     | 2                                      | 3                                     |

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

La reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación fueron náuseas (0,6 %).

Aumento de las enzimas hepáticas

En los estudios comparativos con placebo, la tasa de aumento de transaminasas por encima de 3 veces el límite superior de lo normal fue similar entre los pacientes tratados con AQUIPTA (0,9 %) y los tratados con placebo (1,2 %). Hubo casos con aumentos 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 severas o ictericia.

Disminución del peso corporal

En los estudios comparativos con placebo, la proporción de pacientes con una disminución de peso de al menos un 7 % en cualquier punto fue del 3,8 % para los pacientes tratados con AQUIPTA 10

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

mg QD, del 3,2 % para AQUIPTA 30 mg QD, del 5,3 % para AQUIPTA 30 mg BID, del 5,3 % para AQUIPTA 60 mg QD y del 2,5 % para el placebo.

**9.2 Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de AQUIPTA. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

*Trastornos del sistema inmunitario:* hipersensibilidad (p. ej., erupción cutánea, prurito, urticaria y edema facial)

**10. TOXICOMANÍA Y FARMACODEPENDENCIA**

N/A

**11. SOBREDOSIS**

No se encuentra disponible ningún 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 una molécula pequeña administrada por vía oral, antagonista selectivo del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), 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.

**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 Farmacocinética**12.3.1 Absorción

Tras la administración oral de AQUIPTA, atogepant se absorbe rápidamente con concentraciones

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

plasmáticas  $>14$  nM ( $EC_{90}$  basada en el modelo de vasodilatación dérmica inducida por capsaicina [CIDV]) en 0,5 horas y valores de  $T_{m\acute{a}x}$  medios que oscilan entre 1 a 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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $\mu$ 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, primordialmente 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 vida media de eliminación de atogepant es aproximadamente 11 horas. La media del aclaramiento oral aparente ( $CL/F$ ) de atogepant es de aproximadamente 19 L/h. Tras una dosis oral única de 50 mg de  $^{14}C$ -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 ( $C_{m\acute{a}x}$  y AUC) de atogepant. Por lo tanto, no se justifica ningún ajuste de dosis basado en estos factores.

### 12.4.1 Pacientes pediátricos

No hay datos disponibles.

### 12.4.2 Pacientes geriátricos

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

### 12.4.3 Insuficiencia 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 insuficiencia renal leve o moderada ( $CL_{cr}$  30-89 mL/min) en relación con aquellos con función renal normal ( $CL_{cr} >90$  mL/min). Dado que no se han estudiado los pacientes con insuficiencia

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

renal severa 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. No se recomienda el ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

12.4.4 Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o severa (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 severa. Evite el uso de AQUIPTA en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se recomienda el ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

12.4.7 Interacciones farmacológicas*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 modificador clínicamente significativo de interacciones farmacológicas 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 (*véase la sección **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN***).

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.

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 farmacológicas clínicas de atogepant como modificador con estos transportadores.

*Estudios in vivo*

## Inhibidores de CYP3A4:

La coadministración de AQUIPTA con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, produjo un aumento clínicamente significativo (C<sub>máx</sub> de 2,15 veces y AUC de 5,5 veces) de la exposición de atogepant en sujetos sanos (*véase la sección **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS***).

El modelo de PBPK sugirió que la coadministración de AQUIPTA con inhibidores moderados

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

(por ejemplo, ciclosporina [ciclosporin], 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, un inductor potente de CYP3A4, disminuyó la AUC de atogepant en un 60 % y la  $C_{máx}$  en un 30 % en sujetos sanos (*véase la sección INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS*). No se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas para evaluar el uso concomitante con inductores moderados de CYP3A4. Los inductores moderados de CYP3A4 pueden disminuir la exposición de atogepant (*véase la sección INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS*). No se observó una interacción clínicamente significativa con la administración concomitante de AQUIPTA y topiramato, un inductor débil del CYP3A4.

**Inhibidores de BCRP/OATP/P-gp:**

La coadministración de AQUIPTA con una dosis única de rifampicina, un inhibidor de OATP, aumentó la AUC de atogepant en 2,85 veces y la  $C_{máx}$  en 2,23 veces en sujetos sanos (*véase la sección INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS*).

La coadministración de AQUIPTA con quinidina, un inhibidor de P-gp, aumentó la AUC de atogepant en un 26 % y la  $C_{máx}$  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 a atogepant en 1,2 veces. No se espera que este aumento sea clínicamente significativo.

**Otras evaluaciones de las interacciones farmacológicas:**

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

**13. ESTUDIOS CLÍNICOS****13.1 Migraña Episódica**

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 [ADVANCE] 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).



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

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 cefalea aguda (es decir, triptanes, derivados de la ergotamina, AINE's, acetaminofeno y opiáceos), según sea necesario. Los estudios excluyeron pacientes con infarto de miocardio, ictus o ataques isquémicos transitorios dentro de los seis meses anteriores a la selección.

***Estudio 1 (ADVANCE)***

El *endpoint* primario de eficacia fue la variación 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 *endpoints* adicionales incluyeron la variación respecto al valor basal en la media de días de cefalea al mes; variación 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); la variación 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); y variación con respecto al valor basal en la semana 12 del período de tratamiento en los puntajes medios mensuales del Desempeño de las Actividades Diarias (PDA) del Deterioro de la Actividad en la Migraña-Diaria (AIM-D); y 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 un 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.

El 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 migraña 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 *endpoints* de eficacia en comparación con el placebo en el Estudio 1, como se resume en la Tabla 3.

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

**Tabla 3: Endpoints de eficacia en el Estudio 1**

| Endpoint  | AQUIPTA<br>10 mg<br>N=214 | AQUIPTA<br>30 mg<br>N=223 | AQUIPTA<br>60 mg<br>N=222 | Placebo<br>N=214 |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
| <b>Días de migraña al mes (MMD) a lo largo de 12 semanas</b>          |                           |                           |                           |                  |
| Valor basal   | 7,5                       | 7,9                       | 7,8                       | 7,5              |
| Variación media con respecto al valor basal                           | -3,7                      | -3,9                      | -4,2                      | -2,5             |
| Diferencia con respecto al Placebo                                    | -1,2                      | -1,4                      | -1,7                      |                  |
| Valor <i>p</i>  | <0,001                    | <0,001                    | <0,001                    |                  |
| <b>Días de cefalea al mes a lo largo de 12 semanas</b>                |                           |                           |                           |                  |
| Valor basal   | 8,4                       | 8,8                       | 9,0                       | 8,4              |
| Variación media con respecto al valor basal                           | -3,9                      | -4,0                      | -4,2                      | -2,5             |
| Diferencia con respecto al Placebo                                    | -1,4                      | -1,5                      | -1,7                      |                  |
| Valor <i>p</i>  | <0,001                    | <0,001                    | <0,001                    |                  |
| <b>Días de medicación aguda al mes a lo largo de 12 semanas</b>       |                           |                           |                           |                  |
| Valor basal   | 6,6                       | 6,7                       | 6,9                       | 6,5              |
| Variación media con respecto al valor basal                           | -3,7                      | -3,7                      | -3,9                      | -2,4             |
| Diferencia con respecto al Placebo                                    | -1,3                      | -1,3                      | -1,5                      |                  |
| Valor <i>p</i>  | <0,001                    | <0,001                    | <0,001                    |                  |
| <b>≥ 50 % de sujetos con respuesta a MMD a lo largo de 12 semanas</b> |                           |                           |                           |                  |
| % de sujetos con respuesta  | 56                        | 59                        | 61                        | 29               |
| Diferencia con respecto al Placebo (%)                                | 27                        | 30                        | 32                        |                  |
| Valor <i>p</i>  | <0,001                    | <0,001                    | <0,001                    |                  |
| <b>Dominio RFR de MSQ v2.1<sup>a*</sup> en la semana 12</b>           |                           |                           |                           |                  |
| Valor basal   | 44,9                      | 44,0                      | 46,8                      | 46,8             |
| Variación media con respecto al valor basal                           | 30,4                      | 30,5                      | 31,3                      | 20,5             |
| Diferencia con respecto al Placebo                                    | 9,9                       | 10,1                      | 10,8                      |                  |
| Valor <i>p</i>  | <0,001                    | <0,001                    | <0,001                    |                  |
| <b>Dominio PDA de AIM-D<sup>b**</sup> a lo largo de 12 semanas</b>    |                           |                           |                           |                  |
| Valor basal   | 15,5                      | 16,9                      | 15,9                      | 15,2             |
| Variación media con respecto al valor basal                           | -7,3                      | -8,6                      | -9,4                      | -6,1             |
| Diferencia con respecto al Placebo                                    | -1,2                      | -2,5                      | -3,3                      |                  |
| Valor <i>p</i>  | NS <sup>†</sup>           | <0,001                    | <0,001                    |                  |
| <b>Dominio PI de AIM-D<sup>b**</sup> a lo largo de 12 semanas</b>     |                           |                           |                           |                  |
| Valor basal   | 11,7                      | 13,0                      | 11,6                      | 11,2             |
| Variación media con respecto al valor basal                           | -5,1                      | -6,0                      | -6,5                      | -4,0             |

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

|                                    |                  |       |        |  |
|------------------------------------|------------------|-------|--------|--|
| Diferencia con respecto al Placebo | -1,1             | -2,0  | -2,5   |  |
| Valor <i>p</i>                     | NS <sup>†c</sup> | 0,002 | <0,001 |  |

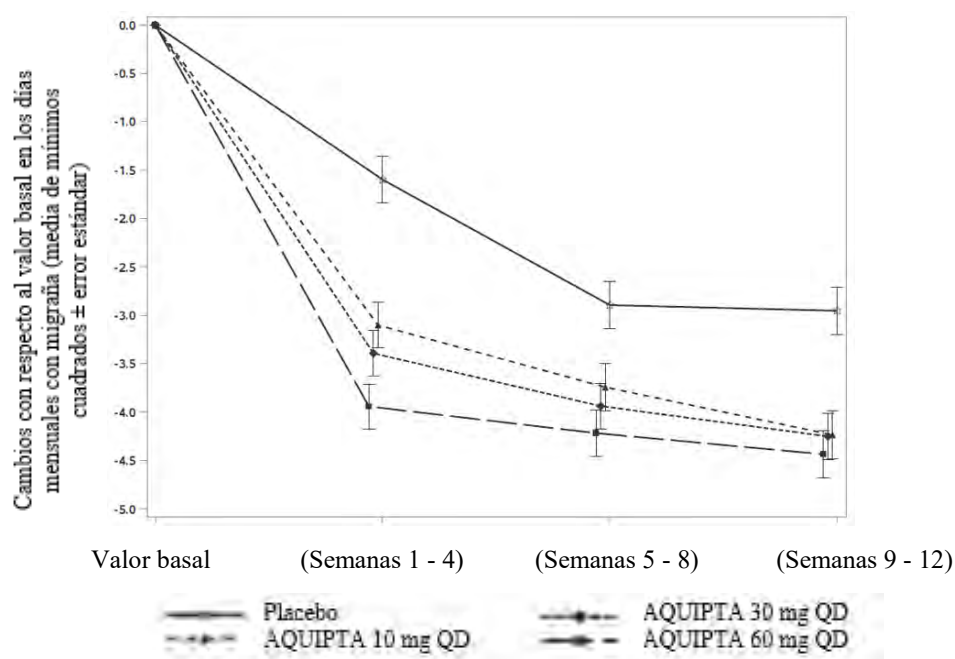
<sup>a</sup>\*\* Puntajes del dominio Función-R restricción (RFR) del Cuestionario de calidad de vida específico para la migraña versión 2.1

<sup>b</sup>\*\* Puntajes del dominio Deterioro de la actividad en la migraña-Diaria: Desempeño de las actividades diarias (PDA) y Deterioro físico (PI)

<sup>†c</sup>No existen diferencias estadísticamente significativas (NS)

La Figura 1 muestra la variación media 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: Variación 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) y el porcentaje de sujetos con respuesta en cada valor umbral aumentó generalmente con el tiempo.

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

Estudio 2

El *endpoint* de eficacia primario fue la variación 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.

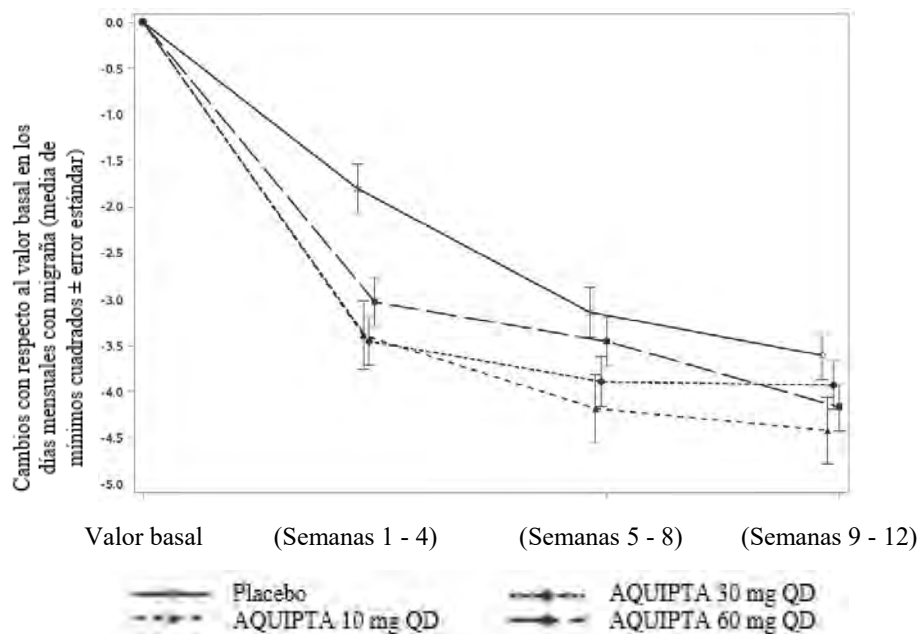
• **Tabla 4: Endpoints de eficacia en el Estudio 2**

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

La Figura 2 muestra la variación media con respecto al valor basal en MMD en el Estudio 2. Los pacientes tratados con AQUIPTA tuvieron mayores disminuciones en la media con respecto al valor basal en MMD a lo largo del período de tratamiento de 12 semanas en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

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

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



### 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 en pacientes con migraña episódica, demostraron que se logró 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 68.4 % de los pacientes finalizó el periodo de tratamiento. 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 período 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.

### **13.2 Migraña Crónica**

La eficacia de AQUIPTA para el tratamiento preventivo de la migraña crónica en adultos se demostró en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, comparativo con placebo (estudio 3 [PROGRESS]). En los estudios se enrolaron pacientes con al menos 1 año de antecedentes de migraña crónica de acuerdo con los criterios de diagnóstico la ICHD-3.

En el estudio 3 (NCT03855137), 778 pacientes fueron aleatorizados 1:1:1:1 para recibir AQUIPTA 30 mg dos veces al día (N = 257), AQUIPTA 60 mg una vez al día (N = 262) o placebo (N = 259) durante 12 semanas. Se permitió a los pacientes que utilizaran tratamientos para la

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

cefalea (triptanos, derivados de ergotamina, AINE's, acetaminofén y opioides) según necesidad. El 65 % de los pacientes cumplió con la definición de uso excesivo de medicación para la cefalea aguda en la visita basal. El 11 % de los pacientes se encontraba utilizando medicamentos simultáneos preventivos para la migraña (p. ej., amitriptilina, propanolol, topiramato). El estudio excluyó a los pacientes con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio seis meses antes de la selección.

El *endpoint* primario de eficacia fue la variación con respecto al valor basal en la media de los MMD en el período de tratamiento de 12 semanas. Los *endpoints* adicionales incluyeron la variación con respecto al valor basal en la media de los días mensuales con cefalea; la variación con respecto al valor basal en la media de los días de uso de medicación aguda; la proporción de pacientes que logran al menos una reducción del 50 % con respecto al valor basal en la media de los MMD (promedio de 3 meses); la variación con respecto al valor basal en la semana 12 de la puntuación total de examen del impacto de las cefaleas (HIT-6), la variación con respecto al valor basal en la semana 12 de las puntuaciones de los dominios de la RFR del MSQ v2.1 y la variación con respecto al valor basal en el período de tratamiento de 12 semanas en la media mensual de las puntuaciones de los dominios del PDA AIM-D y la media mensual de las puntuaciones de los dominios del PI de la AIM-D.

El HIT-6 mide el impacto de la cefalea en la capacidad de los participantes para cumplir con sus funciones en el trabajo, colegio, casa y en situaciones sociales. Una reducción en las puntuaciones con respecto al valor basal indica una mejora.

Los pacientes tenían una edad promedio de 42 años (rango de 18 a 74 años), el 88 % eran mujeres, el 59 % eran de raza blanca, el 3 % eran de raza negra, el 36 % eran asiáticos y el 4 % eran de etnia hispana o latina. La media en la frecuencia de la migraña en el valor basal era de aproximadamente 19 días con migraña por mes y era similar en los grupos de tratamiento. Un total de 694 (89 %) pacientes finalizaron el período del estudio doble ciego de 12 semanas.

Los resultados importantes de eficacia del estudio 3 se resumen en la tabla 5.

**Tabla 5: *endpoints* de eficacia en el estudio 3**

|   | <b>AQUIPTA 30 mg<br/>BID<br/>N = 253</b> | <b>AQUIPTA 60 mg<br/>QD<br/>N = 256</b> | <b>Placebo<br/>N = 246</b> |
|---|--|---|----------------------------|
| <b>Días mensuales con migraña (MMD) en 12 semanas</b> |  |   |                            |
| Valor basal   | 18.6                                     | 19.2                                    | 19.0                       |
| Variación media con respecto al valor basal           | -7.5                                     | -6.9                                    | -5.1                       |
| Diferencia con respecto al placebo                    | -2.4                                     | -1.8                                    |                            |
| Valor <i>p</i>  | <0.001                                   | <0.001                                  |                            |
| <b>Días mensuales con migraña en 12 semanas</b>       |  |   |                            |
| Valor basal   | 21.2                                     | 21.5                                    | 21.4                       |
| Variación media con respecto al valor basal           | -7.4                                     | -7.0                                    | -5.1                       |
| Diferencia con respecto al placebo                    | -2.3                                     | -1.9                                    |                            |
| Valor <i>p</i>  | <0.001                                   | <0.001                                  |                            |

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

| <b>Días mensuales con uso de medicación aguda en 12 semanas</b> |                     |                     |      |
|---|---------------------|---------------------|------|
| Valor basal   | 14.5                | 15.5                | 15.4 |
| Variación media con respecto al valor basal                     | -6.7                | -6.2                | -4.1 |
| Diferencia con respecto al placebo                              | -2.6                | -2.1                |      |
| Valor <i>p</i>  | <0.001              | <0.001              |      |
| <b>≥ 50 % Sujetos con respuesta a MMD en 12 semanas</b>         |                     |                     |      |
| % de sujetos con respuesta                                      | 43                  | 41                  | 26   |
| Diferencia con respecto al placebo (%)                          | 17                  | 15                  |      |
| Valor <i>p</i>  | <0.001              | <0.001              |      |
| <b>HIT-6<sup>a</sup> en la semana 12</b>                        |                     |                     |      |
| Valor basal   | 64.3                | 64.4                | 63.8 |
| Variación media con respecto al valor basal                     | -8.7                | -7.9                | -5.2 |
| Diferencia con respecto al placebo                              | -3.5                | -2.8                |      |
| Valor <i>p</i>  | <0.001 <sup>b</sup> | <0.001 <sup>b</sup> |      |
| <b>Dominios RFR del MSQ<sup>c</sup> v2.1 en la semana 12</b>    |                     |                     |      |
| Valor basal   | 44.0                | 43.4                | 43.9 |
| Variación media con respecto al valor basal                     | 25.2                | 23.3                | 17.2 |
| Diferencia con respecto al placebo                              | 8.0                 | 6.2                 |      |
| Valor <i>p</i>  | <0.001              | <0.001              |      |
| <b>Dominios de la PDA en AIM-D<sup>d</sup> en 12 semanas</b>    |                     |                     |      |
| Valor basal   | 29.6                | 31.1                | 29.4 |
| Variación media con respecto al valor basal                     | -14.3               | -12.8               | -9.4 |
| Diferencia con respecto al placebo                              | -4.9                | -3.4                |      |
| Valor <i>p</i>  | <0.001              | <0.001              |      |
| <b>Dominios de la PI en AIM-D<sup>d</sup> en 12 semanas</b>     |                     |                     |      |
| Valor basal   | 25.7                | 27.0                | 25.2 |
| Variación media con respecto al valor basal                     | -12.1               | -10.6               | -7.9 |
| Diferencia con respecto al placebo                              | -4.2                | -2.7                |      |
| Valor <i>p</i>  | <0.001              | 0.003               |      |

<sup>a</sup> Puntuación total del examen del impacto de las cefaleas

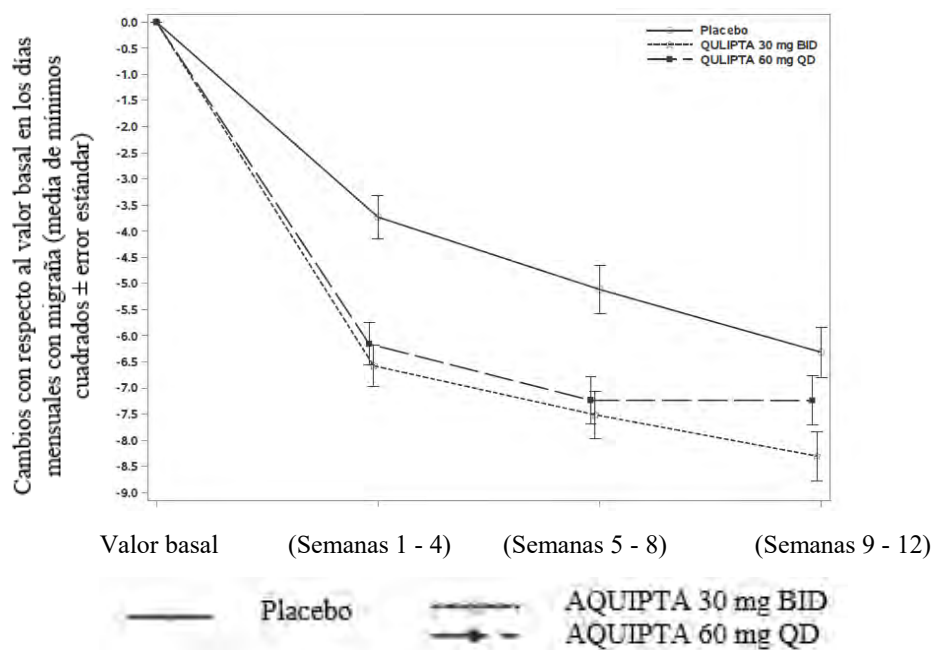
<sup>b</sup> No ajustado para comparaciones múltiples.

<sup>c</sup> Puntuación de los dominios de la función restrictiva del cuestionario de calidad de vida específico para la migraña versión 2.1

<sup>d</sup> Deficiencia en la actividad en las puntuaciones de los dominios de la migraña diaria: desempeño de las actividades diarias (PDA) y deficiencia física (PI)

**Figura 3: Variación con respecto al valor basal en los días mensuales con migraña en el estudio 3**

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



## 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.

### 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 Alteración 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

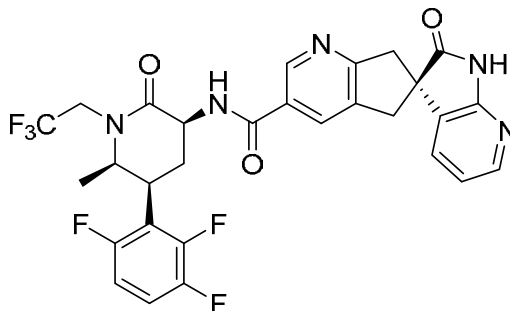
### 15.1 Descripción

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-



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

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  $C_{29}H_{23}F_6N_5O_3$  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 está disponible como comprimidos para administración por vía oral que contienen 10 mg, o 60 mg de atogepant.

**15.2 Lista de excipientes**

**Incluir listado cualitativo de excipientes según fórmula autorizada en el registro sanitario.**

**15.3 Almacenamiento**

Almacenar a no más de 25 °C.

**15.4 Presentación**

AQUIPTA de 10 **Según lo autorizado en el registro sanitario.**

- Blíster
  - Envases de 28 comprimidos

AQUIPTA de 60 mg **Según lo autorizado en el registro sanitario.**

- Blíster
  - Envases de 28 comprimidos