▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VYDURA 75 mg liofilizado oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada liofilizado oral contiene rimegepant sulfato, equivalente a 75 mg de rimegepant.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado oral

El liofilizado oral es de color blanco a blanquecino, circular, de 14 mm de diámetro y con el símbolo  grabado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VYDURA está indicado para el:
- tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos;
- tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento agudo de la migraña
La dosis recomendada es de 75 mg de rimegepant, según sea necesario, una vez al día.

Profilaxis de la migraña
La dosis recomendada es de 75 mg de rimegepant cada dos días o diaria. La selección de la pauta posológica debe adaptarse a cada paciente en función de la eficacia y la tolerabilidad.

La dosis máxima al día es de 75 mg de rimegepant.

VYDURA se puede tomar con o sin alimentos.

Medicamentos concomitantes
Se debe evitar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administra concomitantemente con inhibidores moderados del CYP3A4 o con inhibidores potentes de la glicoproteína P (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)
La experiencia con rimegepant en pacientes de 65 años o más es limitada. No es necesario ajustar la dosis, ya que la edad no afecta a la farmacocinética de rimegepant (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La insuficiencia renal grave dio lugar a un aumento de >2 veces en el AUC libre, pero a un aumento inferior al 50 % en el AUC total (ver sección 5.2). Se debe tener precaución durante el uso frecuente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis. Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 ml/min).

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Las concentraciones plasmáticas (AUC libre) de rimegepant fueron significativamente mayores en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 5.2). Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de VYDURA en pacientes pediátricos (<18 años de edad). No se dispone de datos.

Forma de administración

VYDURA se administra por vía oral.

El liofilizado oral se debe colocar encima o debajo de la lengua. Se desintegra en la boca y se puede tomar sin líquidos.

Se debe aconsejar a los pacientes que abran el blíster con las manos secas y que consulten el prospecto para obtener las instrucciones completas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluidas disnea y erupción cutánea, en menos del 1 % de los pacientes tratados con rimegepant en los estudios clínicos (ver sección 4.8). En los entornos clínico y de poscomercialización (ver sección 4.8) se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida la hipersensibilidad grave como la reacción anafiláctica. Algunas reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir días después de la administración. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir la administración de rimegepant e iniciar el tratamiento adecuado.

No se recomienda VYDURA:
- en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2);
- en pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 ml/min) (ver sección 4.2);
- en uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5);
- en uso concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A4 (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Rimegepant es un sustrato del CYP3A4 y de los transportadores de eflujo glicoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (ver sección 5.2).

Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de rimegepant. No se recomienda la administración concomitante de rimegepant con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., claritromicina, itraconazol, ritonavir) (ver sección 4.4). La administración concomitante de rimegepant con itraconazol produjo un aumento significativo de la exposición de rimegepant (4 veces el AUC y 1,5 veces la $C_{máx}$).

La administración concomitante de rimegepant con medicamentos que inhiben moderadamente el CYP3A4 (p. ej., diltiazem, eritromicina, fluconazol) puede aumentar la exposición a rimegepant. La administración concomitante de rimegepant con fluconazol dio lugar a un aumento de la exposición de rimegepant (1,8 veces el AUC) sin efecto relevante en la $C_{máx}$. Se debe evitar administrar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., fluconazol) (ver sección 4.2).

Inductores del CYP3A4

Los inductores del CYP3A4 disminuyen las concentraciones plasmáticas de rimegepant. No se recomienda la administración concomitante de VYDURA con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, rifampicina, hierba de san Juan [*Hypericum perforatum*]) o inductores moderados del CYP3A4 (p. ej., bosentán, efavirenz, modafinilo) (ver sección 4.4). El efecto de la inducción del CYP3A4 puede durar hasta 2 semanas tras la interrupción del inductor potente o moderado del CYP3A4. La administración concomitante de rimegepant con rifampicina dio lugar a una disminución significativa (el AUC se redujo en un 80 % y la $C_{máx}$ en un 64 %) de la exposición de rimegepant, lo que puede conllevar la pérdida de eficacia.

Inhibidores solo de la P-gp y la BCRP

Los inhibidores de los transportadores de eflujo P-gp y BCRP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rimegepant. Se debe evitar administrar otra dosis de VYDURA en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ciclosporina, verapamilo, quinidina) (ver sección 4.2). La administración concomitante de rimegepant con ciclosporina (un inhibidor potente de la P-gp y de la BCRP) o con quinidina (un inhibidor selectivo de la P-gp) dio lugar a un aumento significativo de magnitud similar a una exposición de rimegepant (aumento del AUC y $C_{máx}$ en >50 %, pero menor de dos veces).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de rimegepant en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales demuestran que rimegepant no es embriocida, y no se ha observado ningún potencial teratogénico en exposiciones clínicamente relevantes. Solo se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal (disminución del peso corporal del feto y aumento de las alteraciones del esqueleto en ratas) a niveles de exposición asociados a toxicidad materna (aproximadamente 200 veces superiores a las exposiciones clínicas) tras la administración de rimegepant durante la gestación (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de VYDURA durante el embarazo.

Lactancia

En un estudio realizado en un solo centro con 12 mujeres en periodo de lactancia tratadas con una dosis única de 75 mg de rimegepant, se observaron concentraciones mínimas de rimegepant en la leche materna. El porcentaje relativo de una dosis materna que se estima que llega al lactante es inferior al 1 %. No hay datos sobre los efectos en la producción de leche. Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la salud, así como la necesidad clínica de la madre de utilizar VYDURA y cualquier posible reacción adversa en el lactante debido a rimegepant o a la enfermedad materna subyacente.

Fertilidad

Los estudios en animales no mostraron ningún efecto clínicamente relevante sobre la fertilidad femenina o masculina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de VYDURA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente en el tratamiento agudo de la migraña fueron las náuseas (1,2 %). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada. La hipersensibilidad, incluidas la disnea y la erupción cutánea intensa, se produjo en menos del 1 % de los pacientes tratados.

Para la profilaxis de la migraña, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (3,3 % para la pauta posológica cada dos días; 3,5 % para la pauta posológica diaria) y estreñimiento (1,0 % para la pauta posológica cada dos días; 3,5 % para la pauta posológica diaria. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de reacciones adversas para la profilaxis de las migrañas se calculan a partir de los datos agrupados de 831 participantes, de los cuales 229 participantes recibieron rimegepant diariamente durante 12 semanas y 602 participantes recibieron rimegepant cada dos días durante 12 semanas.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos de MedDRA en la Tabla 1. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción farmacológica se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000).

Tabla 1. Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversa**	**Frecuencia**
Tratamiento agudo		
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica[a] Hipersensibilidad, incluidas disnea y erupción cutánea grave	Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Profilaxis		
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica[a] Hipersensibilidad[a]	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, estreñimiento	Frecuentes

[a] Reacciones adversas a medicamentos (RAM) identificadas después de la comercialización.

Seguridad a largo plazo
Se evaluó la seguridad a largo plazo de rimegepant en dos extensiones abiertas de un año de duración; 1662 pacientes recibieron rimegepant durante al menos 6 meses y 740 recibieron rimegepant durante 12 meses para el tratamiento agudo o profiláctico (administración cada dos días más según fuera necesario).

Se llevó a cabo un estudio adicional abierto de seguridad del tratamiento profiláctico con la administración diaria en 250 pacientes que recibieron rimegepant durante un máximo de 24 semanas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad
La hipersensibilidad, incluidas la disnea y la erupción cutánea grave, se produjo en menos del 1 % de los pacientes tratados en los estudios clínicos. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir días después de la administración, y se han observado casos de hipersensibilidad grave retardada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La experiencia clínica con la sobredosis de rimegepant es limitada. No se han comunicado síntomas de sobredosis. El tratamiento de una sobredosis de rimegepant debe consistir en medidas generales de apoyo que incluyen la monitorización de las constantes vitales y la observación del estado clínico del paciente. No se dispone de un antídoto específico para el tratamiento de la sobredosis de rimegepant. Es poco probable que rimegepant se elimine de forma significativa mediante diálisis debido a la alta unión a las proteínas séricas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos, antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), código ATC: N02CD06

Mecanismo de acción

Rimegepant se une de manera selectiva y con alta afinidad al receptor humano del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y antagoniza la función del receptor CGRP.

Se desconoce la relación entre la actividad farmacodinámica y el mecanismo por el que rimegepant ejerce sus efectos clínicos.

Eficacia clínica: tratamiento agudo

Se estudió la eficacia de VYDURA para el tratamiento agudo de la migraña con y sin aura en adultos en tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (Estudios 1-3). Se indicó a los pacientes que debían tratarse una migraña con dolor de moderado a intenso. Se permitió el uso de medicamentos de rescate (es decir, AINEs, paracetamol y/o un antiemético) 2 horas después del tratamiento inicial. No se permitió el uso de otros medicamentos de rescate, como los triptanes, en las 48 horas siguientes al tratamiento inicial. Aproximadamente el 14 % de los pacientes tomaban medicamentos preventivos para la migraña al inicio del estudio. Ninguno de los pacientes del estudio 1 tomaba medicamentos preventivos concomitantes que actuaran sobre la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

Los análisis primarios de eficacia se llevaron a cabo en los pacientes que se trataron una migraña con dolor de moderado a intenso. La ausencia de dolor se definió como una reducción del dolor moderado o intenso de la cefalea a ningún dolor, y la ausencia del síntoma más molesto (SMM) se definió como ausencia de los SMM autoidentificados (es decir, fotofobia, fonofobia o náuseas). Entre los pacientes que seleccionaron un SMM, el síntoma más frecuentemente seleccionado fue la fotofobia (54 %), seguido de las náuseas (28 %) y la fonofobia (15 %).

En el estudio 1, el porcentaje de pacientes que alcanzaron ausencia de dolor de cabeza y del SMM a las 2 horas después de una dosis única fue estadística y significativamente mayor en los pacientes que recibieron VYDURA que en aquellos que recibieron placebo (Tabla 2). Además, se demostraron efectos estadísticamente significativos de VYDURA en comparación con el placebo para las demás variables de eficacia de alivio del dolor a las 2 horas, ausencia sostenida del dolor de 2 a 48 horas, uso de medicación de rescate en 24 horas y capacidad para funcionar con normalidad a las 2 horas después de la dosis. El alivio del dolor se definió como una reducción del dolor de la migraña de intensidad moderada o intensa a leve o nula. Se realizaron los estudios pivotales 2 y 3, doble ciego, controlados con placebo y de una sola crisis en pacientes con migraña que recibieron una dosis de 75 mg de rimegepant en una forma farmacéutica bioequivalente.

Tabla 2. Variables de eficacia en los estudios de tratamiento agudo

	Estudio 1		Estudio 2		Estudio 3	
	VYDURA 75 mg	**Placebo**	**Rimegepant 75 mg**	**Placebo**	**Rimegepant 75 mg**	**Placebo**
Sin dolor a las 2 horas						
n/N*	142/669	74/682	105/537	64/535	104/543	77/541
% de respondedores	21,2	10,9	19,6	12,0	19,2	14,2
Diferencia en comparación con el placebo (%)	10,3		7,6		4,9	
Valor p		<0,0001[a]		0,0006[a]		0,0298[a]
Sin el SMM a las 2 horas						
n/N*	235/669	183/682	202/537	135/535	199/543	150/541
% de respondedores	35,1	26,8	37,6	25,2	36,6	27,7
Diferencia en comparación con el placebo (%)	8,3		12,4		8,9	
Valor p		0,0009[a]		<0,0001[a]		0,0016[a]
Alivio del dolor a las 2 horas						
n/N*	397/669	295/682	312/537	229/535	304/543	247/541
% de respondedores	59,3	43,3	58,1	42,8	56,0	45,7
Diferencia en comparación con el placebo	16,1		15,3		10,3	
Valor p		<0,0001[a]		<0,0001[a]		0,0006[a]
Ausencia sostenida del dolor de 2 a 48 horas						
n/N*	90/669	37/682	53/537	32/535	63/543	39/541
% de respondedores	13,5	5,4	9,9	6,0	11,6	7,2
Diferencia en comparación con el placebo (%)	8,0		3,9		4,4	
Valor p		<0,0001[a]		0,0181[b]		0,0130[b]

*n = número de respondedores/N = número de pacientes en ese grupo de tratamiento

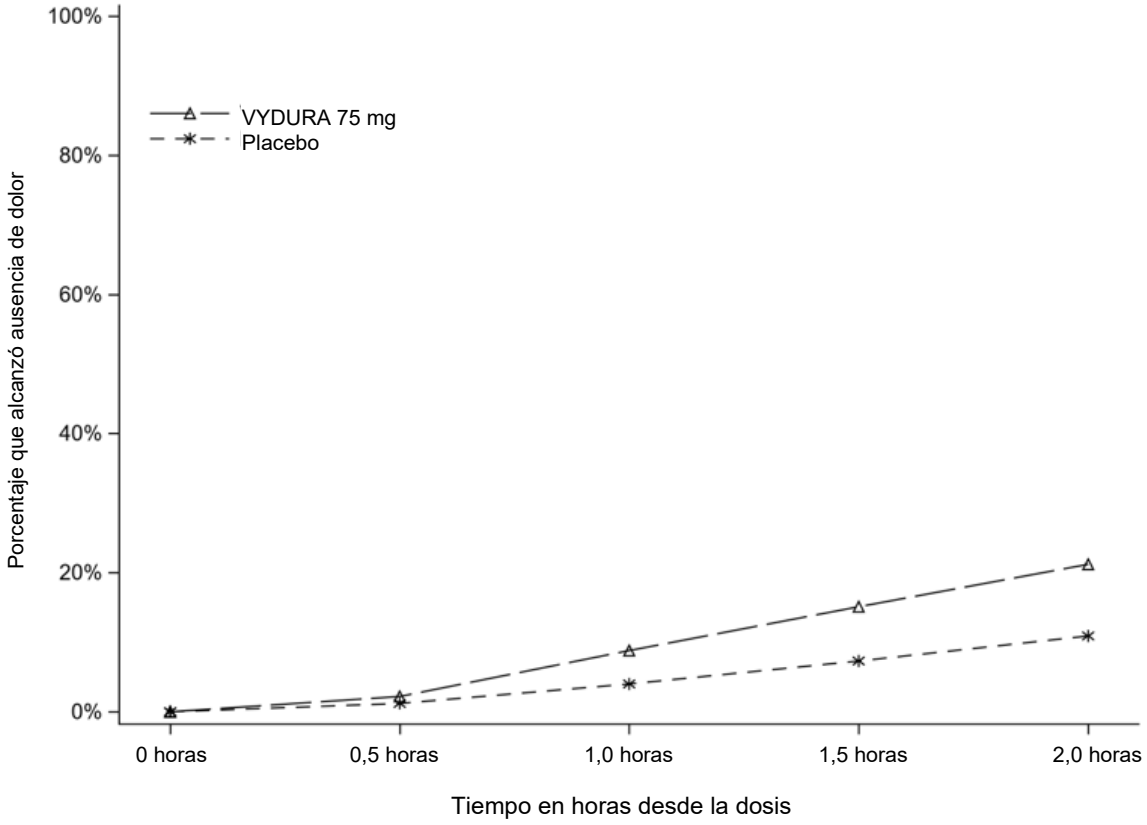
[a] Valor p significativo en las pruebas jerárquicas

[b] Valor p nominal en las pruebas jerárquicas

SMM: síntoma más molesto

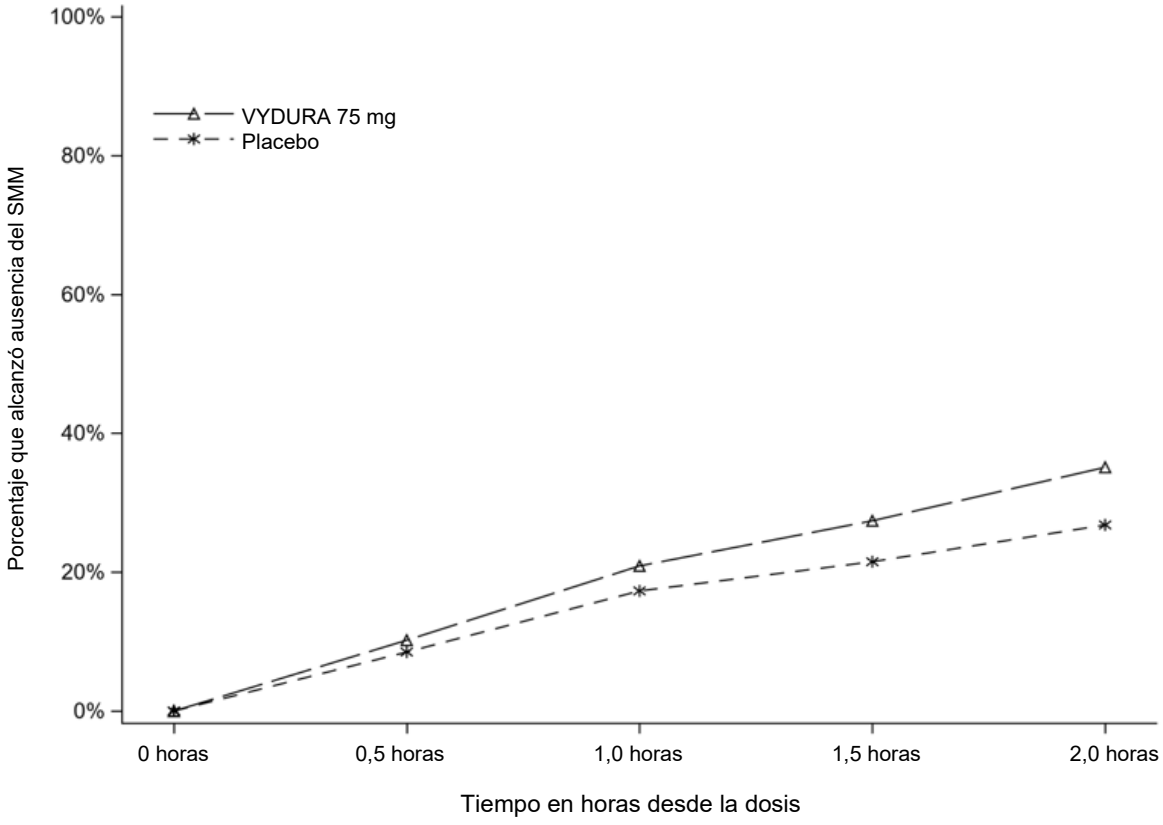
La Figura 1 muestra el porcentaje de pacientes que alcanzaron ausencia de dolor de la migraña en las 2 horas siguientes al tratamiento en el estudio 1.

Figura 1. Porcentaje de pacientes que alcanzaron ausencia de dolor en 2 horas en el Estudio 1



La Figura 2 muestra el porcentaje de pacientes que alcanzaron ausencia del SMM en 2 horas en el Estudio 1.

Figura 2. Porcentaje de pacientes que alcanzaron ausencia del SMM en 2 horas en el Estudio 1



La incidencia de fotofobia y fonofobia se redujo a las 2 horas tras la administración de VYDURA 75 mg en comparación con el placebo en los 3 estudios.

Eficacia clínica: profilaxis

Estudio 4
La eficacia de rimegepant se evaluó como tratamiento profiláctico de la migraña en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio 4).

El estudio 4 incluyó a adultos de ambos sexos con antecedentes de migrañas (con o sin aura) de al menos 1 año. Los pacientes tenían antecedentes de 4 a 18 crisis de migraña de intensidad moderada o grave durante un periodo de 4 semanas en las 12 semanas anteriores a la visita de selección. Los pacientes presentaron una media de 10,9 días de dolor de cabeza durante el periodo de observación de 28 días, que incluyó una media de 10,2 días de migraña, antes de la aleatorización en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados en el estudio para recibir rimegepant 75 mg (N = 373) o placebo (N = 374) hasta 12 semanas. Se indicó a los pacientes que tomaran el tratamiento asignado una vez cada dos días durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. Se permitió a los pacientes utilizar otros tratamientos agudos para la migraña (p. ej., triptanes, AINEs, paracetamol, antieméticos) según fuera necesario. Aproximadamente el 22 % de los pacientes tomaba medicamentos preventivos para la migraña al inicio del estudio. Se permitió a los pacientes continuar en un estudio de extensión abierto durante 12 meses más.

La variable primaria de eficacia del estudio 4 fue el cambio respecto al inicio en el número medio de días de migraña al mes (DMM) durante las semanas 9 a 12 de la fase de tratamiento doble ciego. Las variables secundarias incluyeron la consecución de una reducción ≥50 % respecto al inicio en los días de migraña moderada o grave al mes.

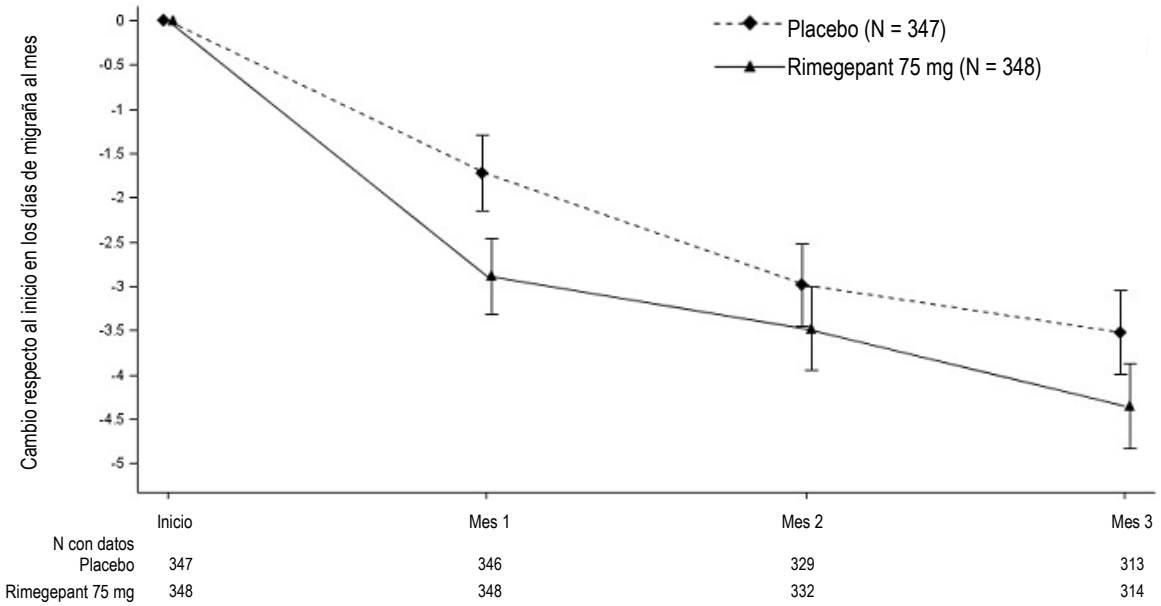
Rimegepant 75 mg administrado cada dos días demostró mejorías estadísticamente significativas para las variables de eficacia principales en comparación con el placebo, como se resume en la Tabla 3 y se muestra gráficamente en la Figura 3.

Tabla 3. Variables de eficacia principales del Estudio 4

	Rimegepant 75 mg cada dos días	**Placebo cada dos días**
Días de migraña al mes (DMM) de la semana 9 a 12	**N = 348**	**N = 347**
Cambio respecto al inicio	–4,3	–3,5
Cambio en comparación con el placebo	–0,8	
Valor p	0,010[a]	
Reducción ≥50 % en los DMM de moderada a grave en las semanas 9 a 12	**N = 348**	**N = 347**
% de respondedores	49,1	41,5
Diferencia en comparación con el placebo	7,6	
Valor p	0,044[a]	

[a] Valor p significativo en las pruebas jerárquicas

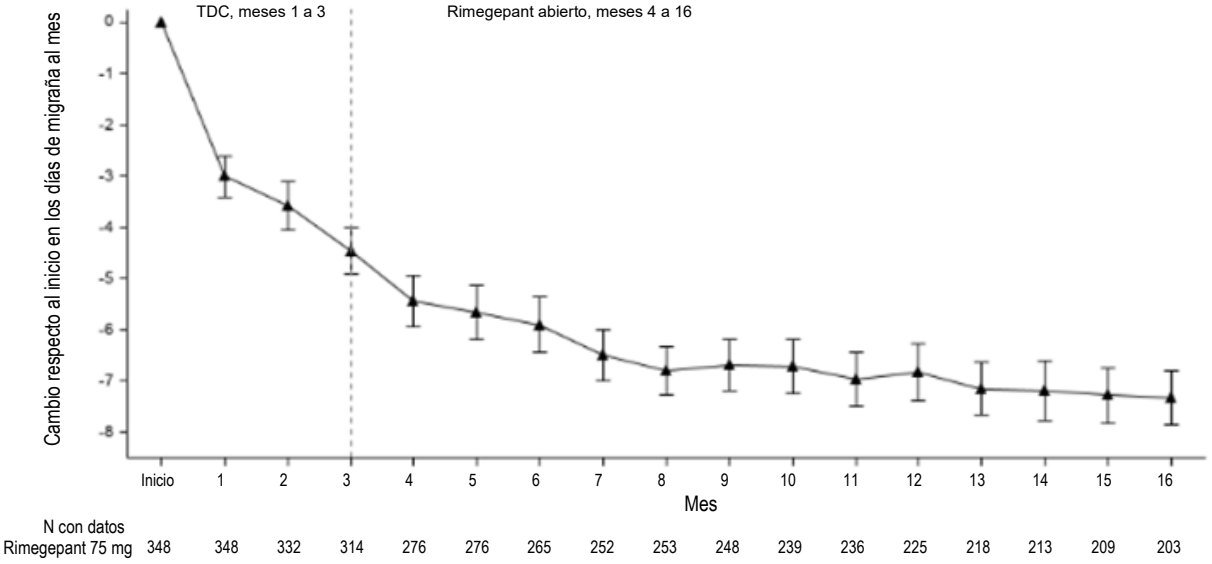
Figura 3. Cambio respecto al inicio en los días de migraña al mes en el Estudio 4



Eficacia a largo plazo

Se permitió que los pacientes que participaron en el estudio 4 continuaran en un estudio de extensión abierto durante 12 meses más. La eficacia se mantuvo hasta 1 año en un estudio de extensión abierto en el que los pacientes recibieron rimegepant 75 mg cada dos días, y además, según fuera necesario los días de administración no programada (Figura 4). Una parte compuesta por 203 pacientes asignados a rimegepant completó el periodo global de tratamiento de 16 meses. En estos pacientes, la reducción media global respecto al inicio en el número de DMM promediado a lo largo del periodo de tratamiento de 16 meses fue de 6,2 días.

Figura 4. Gráfico longitudinal del cambio en el número medio de días de migraña al mes (DMM) a lo largo del tiempo desde el periodo de observación (PO), durante el tratamiento doble ciego (TDC) (meses 1 a 3) y durante el tratamiento abierto con rimegepant (meses 4 a 16)



Estudio 5

Se evaluó la eficacia de las pautas posológicas diaria y cada dos días de VYDURA como tratamiento profiláctico de la migraña episódica en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (Estudio 5).

En el Estudio 5 se incluyó a pacientes con al menos 1 año de antecedentes de migrañas episódicas (con o sin aura). Los pacientes experimentaron un promedio de 9,0 días con cefalea durante el periodo de observación (PO) de 28 días, que incluía un promedio de 7,9 días de migraña, antes de la aleatorización en el estudio. Los pacientes se aleatorizaron en una relación 1:1:1 al tratamiento con VYDURA 75 mg diarios (N = 232), VYDURA 75 mg cada dos días alternando con el placebo correspondiente (N = 234) o el placebo administrado diariamente (N = 233). Durante la participación de los pacientes en el estudio no se permitió el uso concomitante de medicamentos para la profilaxis de la migraña. Aproximadamente el 62,6 % de los pacientes tenían antecedentes de uso de uno o más medicamentos para la prevención de las migrañas en algún momento en el pasado.

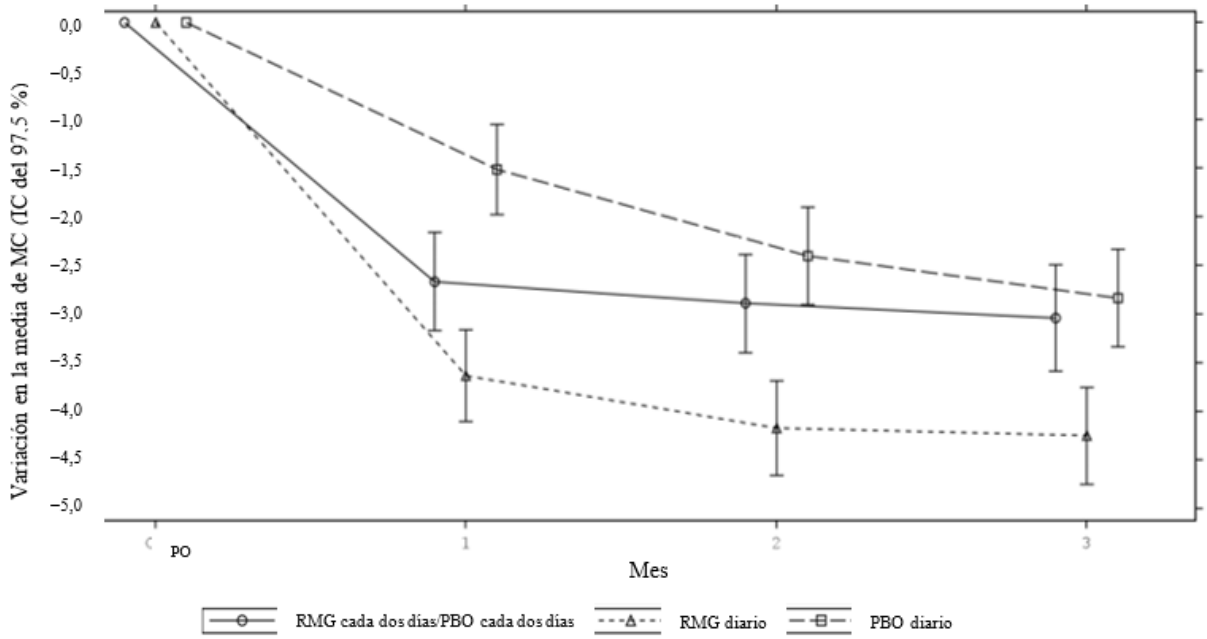
VYDURA 75 mg administrado diariamente o cada dos días demostró mejorías estadísticamente significativas para la variable de eficacia principal en comparación con el placebo. VYDURA 75 mg administrado diariamente demostró mejorías estadísticamente significativas en las cinco variables de eficacia secundarias clave en comparación con el placebo. Para consultar un resumen de los resultados, ver Tabla 4.

Tabla 4: Variables de eficacia principal y secundarias clave para el tratamiento preventivo de las migrañas episódicas del Estudio 5

	VYDURA 75 mg Cada dos días	**VYDURA 75 mg Diarios**	**Placebo Diario**
Variable principal			
DMM, a lo largo de la fase de TDC de 12 semanas	**N = 221**	**N = 220**	**N = 224**
Variación con respecto al inicio del estudio	-2,9	-4,0	-2,2
Diferencia en comparación con el placebo	-0,6	-1,8	
Valor *p*	0,0220	<0,0001	
Variables secundarias clave			
≥ 50 % de reducción en los DMM moderada o grave, durante la fase de TDC de 12 semanas	**N = 221**	**N = 220**	**N = 224**
% de respondedores	42,5	60,5	34,4
Diferencia en comparación con el placebo	8,4	26,1	
Valor *p*	0,0659	<0,0001	
Variación con respecto al inicio del estudio, semanas 9-12	**N = 221**	**N = 220**	**N = 224**
Variación con respecto al inicio del estudio	-3,0	-4,2	-2,8
Diferencia en comparación con el placebo	-0,2	-1,4	
Valor *p*	0,5314[a]	<0,0001	

Abreviaturas: DMM = días de migraña al mes; TDC = tratamiento doble ciego.
[a] Valor *p* nominal.

Figura 5: Variación con respecto al inicio del estudio en los días de migraña al mes en el Estudio 5[a]



[a] Se presentan las medias de mínimos cuadrados y los intervalos de confianza del 97,5 %.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con VYDURA en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento profiláctico de la migraña (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con VYDURA en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento agudo de la migraña (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, rimegepant se absorbe y alcanza una concentración máxima a las 1,5 horas. Tras una dosis supraterapéutica de 300 mg, la biodisponibilidad oral absoluta de rimegepant fue de aproximadamente el 64 %.

Efectos de los alimentos
Tras la administración de rimegepant en condiciones posprandiales con una comida rica en grasas o baja en grasas, la $T_{máx}$ se retrasó entre 1 y 1,5 horas. Una comida rica en grasas redujo la $C_{máx}$ entre un 41 y un 53 % y el AUC entre un 32 y un 38 %. Una comida baja en grasas redujo la $C_{máx}$ en un 36 % y el AUC en un 28 %. Rimegepant, en los estudios clínicos de seguridad y eficacia, se administró sin tener en cuenta los alimentos.

Distribución

El volumen de distribución de rimegepant en estado estacionario es de 120 l. La unión a proteínas plasmáticas de rimegepant es aproximadamente del 96 %.

Biotransformación

Rimegepant se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y, en menor medida, por el CYP2C9. Rimegepant es la forma principal (~77 %) sin que se detecten metabolitos principales (es decir, >10 %) en el plasma.

Según los estudios *in vitro*, rimegepant no es un inhibidor del CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o UGT1A1 a concentraciones clínicamente relevantes. Sin embargo, rimegepant es un inhibidor débil del CYP3A4 con una inhibición dependiente del tiempo. Rimegepant no es un inductor del CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminación

La semivida de eliminación de rimegepant es de aproximadamente 11 horas en sujetos sanos. Tras la administración oral de [^{14}C]-rimegepant a hombres sanos, el 78 % de la radiactividad total se recuperó en las heces y el 24 % en la orina. Rimegepant inalterado es el principal componente individual en las heces excretadas (42 %) y en la orina (51 %).

Transportadores
In vitro, rimegepant es un sustrato de los transportadores de eflujo P-gp y BCRP. Los inhibidores de los transportadores de eflujo P-gp y BCRP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rimegepant (ver sección 4.5).

Rimegepant no es un sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3. Teniendo en cuenta su bajo aclaramiento renal, rimegepant no fue evaluado como sustrato de OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 o MATE2-K.

Rimegepant no es un inhibidor de P-gp, BCRP, OAT1 o MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Es un inhibidor débil de OATP1B1 y OAT3.

Rimegepant es un inhibidor de OATP1B3, OCT2 y MATE1. La administración concomitante de rimegepant con metformina, un sustrato del transportador de MATE1, no tuvo un impacto clínicamente significativo ni en la farmacocinética de metformina ni en la utilización de la glucosa. No se esperan interacciones farmacológicas clínicas de rimegepant con OATP1B3 u OCT2 a concentraciones clínicamente relevantes.

Linealidad/No linealidad

Rimegepant presenta un aumento de la exposición mayor que el proporcional a la dosis tras la administración oral única, lo que parece estar relacionado con un aumento de la biodisponibilidad dependiente de la dosis.

Edad, sexo, peso, raza, etnia

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de rimegepant en función de la edad, el sexo, la raza/etnia, el peso corporal, el estado de migraña o el genotipo del CYP2C9.

Insuficiencia renal

En un estudio clínico específico en el que se comparó la farmacocinética de rimegepant en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento estimado de creatinina [CLcr] 60-89 ml/min), moderada (CLcr 30-59 ml/min) y grave (CLcr 15-29 ml/min) con la de sujetos con función renal normal (controles sanos agrupados), se observó un aumento inferior al 50 % en la exposición total de rimegepant tras una dosis única de 75 mg. El AUC libre de rimegepant fue 2,57 veces mayor en los sujetos con insuficiencia renal grave. VYDURA no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 ml/min).

Insuficiencia hepática

En un estudio clínico específico en el que se comparó la farmacocinética de rimegepant en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave con la de sujetos con función hepática normal (controles sanos emparejados), la exposición de rimegepant (AUC libre) tras una dosis única de 75 mg fue 3,89 veces mayor en sujetos con insuficiencia grave (Child-Pugh clase C). No hubo diferencias clínicamente significativas en la exposición de rimegepant en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y moderada (Child-Pugh clase B) en comparación con los sujetos con función hepática normal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para rimegepant en los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo o potencial carcinogénico.

Los efectos relacionados con rimegepant a dosis más altas en los estudios de dosis repetidas incluyeron lipidosis hepática en ratones y ratas, hemólisis intravascular en ratas y monos, y emesis en monos. Únicamente se observaron estos hallazgos a exposiciones consideradas superiores a la exposición máxima humana (≥12 veces [ratones] y ≥49 veces [ratas] para la lipidosis hepática, ≥95 veces [ratas] y ≥9 veces [monos] para la hemólisis intravascular, y ≥37 veces para la emesis [monos]), lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

En un estudio de fertilidad en ratas, únicamente se observaron efectos relacionados con rimegepant a la dosis alta de 150 mg/kg/día (disminución de la fertilidad y aumento de la pérdida previa a la implantación) que produjo toxicidad materna y exposiciones sistémicas ≥95 veces la exposición máxima humana. La administración oral de rimegepant durante la organogénesis produjo efectos fetales en ratas pero no en conejos. En ratas, únicamente se observó una disminución del peso corporal del feto y un aumento de la incidencia de alteraciones fetales a la dosis más alta de 300 mg/kg/día que produjo toxicidad materna a exposiciones aproximadamente 200 veces superiores a la exposición máxima humana. Además, rimegepant no tuvo efectos sobre el desarrollo prenatal ni posnatal en ratas a dosis de hasta 60 mg/kg/día (≥24 veces la exposición máxima humana) ni sobre el crecimiento, desarrollo o rendimiento reproductivo de las ratas jóvenes a dosis de hasta 45 mg/kg/día (≥14 veces la exposición máxima humana).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Gelatina
Manitol (E421)
Aroma de menta
Sucralosa

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de dosis unitaria de policloruro de vinilo (PVC), poliamida orientada (OPA) y lámina de aluminio sellados con una lámina de aluminio desprendible.

Tamaños de envases:
2 dosis unitarias de liofilizado oral.
8 dosis unitarias de liofilizados orales.
16 dosis unitarias de liofilizados orales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1645/001
EU/1/22/1645/002
EU/1/22/1645/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25 abril 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

PRESENTACIONES Y PRECIO

VYDURA 75 mg, 16 liofilizados orales: PVL: 293,28€; PVP: 344,19€; PVP IVA: 357,96€.
VYDURA 75 mg, 8 liofilizados orales: PVL: 146,64€; PVP: 192,55€; PVP IVA: 200,25€.
VYDURA 75 mg, 2 liofilizados orales: PVL: 36,66 €; PVP: 55,03€; PVP IVA: 57,23€.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

Las presentaciones de Vydura 75 mg, 2 liofilizados orales y Vydura 75 mg, 8 liofilizados orales tienen condiciones especiales de financiación, limitando su dispensación mediante visado, para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos restringido a pacientes adultos con al menos 2 crisis moderadas/severas de migraña al mes y que hayan utilizado al menos dos triptanes diferentes, durante periodos de tiempo y a dosis suficientes y se haya constatado la falta de respuesta.

La presentación de Vydura 75 mg, 16 liofilizados orales tiene condiciones especiales de financiación para la indicación del tratamiento preventivo de la migraña a pacientes con entre 8 y 14 días de migraña moderada a severa/mes y TRES o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses. Se limita su prescripción por especialista hospitalario, y como Fármaco de Dispensación Hospitalaria sin Cupón Precinto (DHSCP): se limita su dispensación, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales en los pacientes no hospitalizados, por lo tanto, irá desprovisto de cupón precinto.

CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA

Vydura 75 mg, 16 liofilizados orales:

Financiado por el Sistema Nacional de Salud para la indicación de tratamiento preventivo de la migraña episódica (condiciones especiales), sin aportación.

La indicación de tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos no está incluida en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

Vydura 75 mg, 8 liofilizados orales:

Inclusión en la prestación farmacéutica para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos restringido a pacientes adultos con al menos 2 crisis moderadas/severas de migraña al mes y que hayan utilizado al menos dos triptanes diferentes, durante periodos de tiempo y a dosis suficientes y se haya constatado la falta de respuesta", limitando su dispensación mediante visado.

La indicación de tratamiento preventivo de la migraña episódica no está incluida en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

Vydura 75 mg, 2 liofilizados orales:

Inclusión en la prestación farmacéutica para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos restringido a pacientes adultos con al menos 2 crisis moderadas/severas de migraña al mes y que hayan utilizado al menos dos triptanes diferentes, durante periodos de tiempo y a dosis suficientes y se haya constatado la falta de respuesta", limitando su dispensación mediante visado.

La indicación de tratamiento preventivo de la migraña episódica no está incluida en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica llamando al + 34 914909900 o consulte nuestra página web www.pfizer.es.