

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VYDURA 75 mg frysetørrede tabletter


2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver frysetørret tablet indeholder rimegepantsulfat, svarende til 75 mg rimegepant.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Frysetørret tablet

Den frysetørrede tablet er hvid til off-white, rund med en diameter på 14 mm og præget med symbolet .

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

VYDURA er indiceret til

- Akut behandling af migræne med eller uden aura hos voksne,
- Forebyggende behandling af episodisk migræne hos voksne, som har mindst 4 migræneanfald om måneden.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Akut behandling af migræne

Den anbefalede dosis er 75 mg rimegepant efter behov én gang dagligt.

Profylakse af migræne

Den anbefalede dosis er 75 mg rimegepant hver anden dag.

Den maksimale daglige dosis er 75 mg rimegepant.

VYDURA kan tages sammen med eller uden måltider.

Samtidige lægemidler

En yderligere dosis af rimegepant inden for 48 timer bør undgås, hvis det administreres sammen med moderate hæmmere af CYP3A4 eller med potente hæmmere af P-gp (se pkt. 4.5).

Specielle populationer

Ældre (i alderen 65 år og derover)

Der er begrænset erfaring med rimegepant hos patienter i alderen 65 år og ældre. En dosisjustering er ikke nødvendig, da rimegepants farmakokinetik ikke påvirkes af alder (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

En dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion. Svært nedsat nyrefunktion førte til en > 2 gange stigning i AUC for ubundet stof, men mindre end 50 % stigning i total AUC (se pkt. 5.2). Der bør udvises forsigtighed ved hyppig brug hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Rimegepant er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og hos patienter i dialyse. Anvendelse af rimegepant hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (CrCl < 15 ml/min) bør undgås.

Nedsat leverfunktion

En dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion. Plasmakoncentrationerne (ubundet AUC) af rimegepant var signifikant højere hos personer med svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Anvendelsen af rimegepant hos patienter med svært nedsat leverfunktion bør undgås.

Pædiatrisk population

VYDURAs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter (< 18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

VYDURA er til oral anvendelse.

Den frysetørrede tablet skal placeres på eller under tungen. Den vil gå i opløsning i munden og kan tages uden væske.

Patienterne skal rådes til at have tørre hænder, når de åbner blisteren, og der henvises til indlægssedlen for fuldstændige anvisninger.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner, herunder dyspnø og udslæt, er forekommet hos mindre end 1 % af patienterne behandlet med rimegepant i kliniske studier (se pkt. 4.8). Overfølsomhedsreaktioner, herunder alvorlig overfølsomhed, kan forekomme flere dage efter administration. Hvis der opstår en overfølsomhedsreaktion, skal rimegepant seponeres, og der skal iværksættes passende behandling.

VYDURA bør ikke anvendes:

- hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2),
- hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (CrCl < 15 ml/min) (se pkt. 4.2),
- ved samtidig anvendelse af potente hæmmere af CYP3A4 (se pkt. 4.5),
- ved samtidig anvendelse af potente eller moderate induktorer af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Medicinoverforbrugshovedpine (MOH)

Overforbrug af enhver form for lægemiddel mod hovedpine kan forværre hovedpinen. Hvis denne situation opstår, eller der er mistanke herom, skal der søges medicinsk rådgivning, og behandlingen skal seponeres. Der bør være formodning om diagnosen MOH hos patienter, som har hyppige eller daglige hovedpiner trods (eller som følge af) regelmæssig brug af lægemidler mod akut hovedpine.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Rimegepant er et substrat for CYP3A4, P-glykoprotein (P-gp) og brystcancerresistensprotein (BCRP)-efflukstransportere (se pkt. 5.2).

CYP3A4-hæmmere

Hæmmere af CYP3A4 øger plasmakoncentrationerne af rimegepant. Rimegepant bør ikke administreres sammen med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. clarithromycin, itraconazol, ritonavir) (se pkt. 4.4). Administration af rimegepant sammen med itraconazol førte til en signifikant stigning i rimegepant-eksponeringen (AUC med 4 gange og C_{max} med 1,5 gange).

Administration af rimegepant sammen med lægemidler, der hæmmer CYP3A4 i moderat grad (f.eks. diltiazem, erythromycin, fluconazol), kan øge eksponeringen for rimegepant. Administration af rimegepant sammen med fluconazol førte til øgede eksponeringer af rimegepant (AUC med 1,8 gange), uden nogen relevant virkning på C_{max} . En yderligere dosis af rimegepant inden for 48 timer bør undgås, når det administreres sammen med moderate hæmmere af CYP3A4 (f.eks. fluconazol) (se pkt. 4.2).

CYP3A4-induktorer

Induktorer af CYP3A4 reducerer plasmakoncentrationerne af rimegepant. VYDURA bør ikke administreres sammen med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. phenobarbital, rifampicin, prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*)) eller moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, efavirenz, modafinil) (se pkt. 4.4). Virkningen af CYP3A4-induktion kan vare op til 2 uger efter seponering af den potente eller moderate CYP3A4-induktor. Administration af rimegepant sammen med rifampicin førte til et signifikant fald (AUC faldt med 80 % og C_{max} med 64 %) i rimegepant-eksponeringen, hvilket kan føre til tab af virkning.

Kun P-gp- og BCRP-hæmmere

Hæmmere af P-gp- og BCRP-efflukstransportere kan øge plasmakoncentrationen af rimegepant. En yderligere dosis af VYDURA inden for 48 timer bør undgås, når det administreres sammen med potente hæmmere af P-gp (f.eks. ciclosporin, verapamil, quinidin) (se pkt. 4.2). Administration af rimegepant sammen med ciclosporin (en potent P-gp- og BCRP-hæmmer) eller sammen med quinidin (en selektiv P-gp-hæmmer) førte til en signifikant stigning af en tilsvarende størrelsesorden i rimegepant-eksponeringen (AUC og C_{max} med > 50 %, men mindre end to gange).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Dyreforsøg viste ingen klinisk relevant påvirkning af fertiliteten hos hanner og hunner (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af rimegepant til gravide kvinder. Dyreforsøg viser, at rimegepant ikke er embryocidt, og der er ikke observeret noget teratogent potentiale ved klinisk relevante eksponeringer. Bivirkninger på den embryoføtale udvikling (nedsat fostervægt og forøgede skeletvariationer hos rotter) blev kun observeret ved eksponeringsniveauer forbundet med toksicitet hos moderdyret (ca. 200 gange større end kliniske eksponeringer) efter administration af rimegepant under graviditeten (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør VYDURA undgås under graviditeten.

Amning

I et studie på et enkelt center med 12 ammende kvinder, der blev behandlet med en enkelt dosis rimegepant 75 mg, blev der observeret minimale koncentrationer af rimegepant i modermælken. Den relative procentdel af en dosis givet til moderen, som estimeres at nå spædbarnet, er under 1 %. Der foreligger ingen data om virkningen på mælkeproduktionen. Udviklings- og sundhedsmæssige fordele ved amning skal overvejes samt moderens kliniske behov for VYDURA og eventuelle potentielle bivirkninger for det ammede spædbarn fra rimegepant eller fra moderens underliggende tilstand.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

VYDURA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den mest almindelige bivirkning var kvalme ved akut behandling (1,2 %) og ved migræne-profylakse (1,4 %). De fleste reaktioner var af let til moderat sværhedsgrad. Overfølsomhed, herunder dyspnø og svært udslæt, forekom hos mindre end 1 % af de behandlede patienter.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse i tabel 1. Den tilhørende hyppighedskategori for hver lægemiddelreaktion er baseret på følgende konvention (CIOMS III): meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 Liste over bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Akut behandling		
Immunsystemet	Overfølsomhed, herunder dyspnø og svært udslæt	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Almindelig
Profylakse		
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Almindelig

Langtidssikkerhed

Langtidssikkerheden af rimegepant blev vurderet i to, åbne forlængelsesr af et års varighed, hvor 1662 patienter fik rimegepant i mindst 6 måneder, og 740 fik rimegepant i 12 måneder som akut eller profylaktisk behandling.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhed, herunder dyspnø og svært udslæt, forekom hos mindre end 1 % af de behandlede patienter i kliniske studier. Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme dage efter administration, og der er forekommet forsinket alvorlig overfølsomhed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset klinisk erfaring med en overdosering af rimegepant. Der er ikke indberettet symptomer på overdosering. Behandling af en overdosering af rimegepant bør bestå af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status. Der findes ikke en specifik antidot til behandling af en overdosering af rimegepant. Det er usandsynligt, at rimegepant fjernes ved dialyse i signifikant grad, som følge af den høje serumproteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, calcitonin genrelateret peptid (CGRP)-antagonister, ATC-kode: N02CD06

Virkningsmekanisme

Rimegepant binder selektivt med høj affinitet til receptoren for humant calcitonin generelateret peptid (CGRP) og antagoniserer CGRP-receptorfunktionen.

Forholdet mellem farmakodynamisk aktivitet og mekanismen/mekanismerne, hvorved rimegepant udøver sine kliniske virkninger, er ukendt.

Klinisk virkning: akut behandling

VYDURA's virkning ved akut behandling af migræne med eller uden aura hos voksne er undersøgt i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (studie 1-3). Patienterne blev instrueret i at behandle en migræne af moderat til svær hovedpine-smerteintensitet. Nødmedicin (dvs. NSAID'er, paracetamol og/eller et antiemetikum) var tilladt 2 timer efter den indledende behandling. Andre former for nødmedicin, såsom triptaner, var ikke tilladt inden for 48 timer efter den indledende behandling. Ca. 14 % af patienterne tog forebyggende lægemidler mod migræne ved *baseline*. Ingen af patienterne i studie 1 fik samtidige forebyggende lægemidler, der virker på reaktionsvejen for calcitonin genrelateret peptid.

De primære virkningsanalyser blev udført hos patienter, der behandlede en migræne med moderate til svære smerter. Smertefrihed blev defineret som en reduktion af moderate eller svære hovedpinesmerter til ingen hovedpinesmerter, og frihed fra det mest generende symptom (*most bothersome symptom*, MBS) blev defineret som fravær af selvidentifieret MBS (dvs. fotofobi, fonofobi eller kvalme). Blandt de patienter, der valgte en MBS, var det mest almindeligt valgte symptom fotofobi (54 %), efterfulgt af kvalme (28 %) og fonofobi (15 %).

I studie 1 var procentdelen af patienter, der opnåede frihed fra hovedpinesmerter og frihed fra MBS 2 timer efter en enkelt dosis, statistisk signifikant større hos patienter, der fik VYDURA, sammenlignet med dem, der fik placebo (tabel 2). Desuden blev der vist statistisk signifikante virkninger af VYDURA sammenlignet med placebo for de ekstra virkningsendepunkter smertelindring efter 2 timer, vedvarende smertefrihed fra 2 til 48 timer, brug af nødmedicin inden for 24 timer og evnen til at fungere normalt 2 timer efter dosering. Smertelindring blev defineret som en reduktion i migrænesmerter af en moderat eller svær sværhedsgrad til let eller ingen. Pivotalt dobbeltblindede, placebokontrollerede studier 2 og 3 af et enkelt anfald blev udført hos patienter med migræne, der fik en doseringsform, som var bioækvivalent til 75 mg rimegepant.

Tabel 2: Migræne-virkningsendepunkter for studier af akut behandling

	Studie 1		Studie 2		Studie 3	
	VYDURA 75 mg	Placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo
Smertefri efter 2 timer						
n/N*	142/669	74/682	105/537	64/535	104/543	77/541
% respondenter	21,2	10,9	19,6	12,0	19,2	14,2
Forskel sammenlignet med placebo (%)	10,3		7,6		4,9	
p-værdi		< 0,0001 ^a		0,0006 ^a		0,0298 ^a

	Studie 1		Studie 2		Studie 3	
	VYDURA 75 mg	Placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo
MBS-fri efter 2 timer						
n/N*	235/669	183/682	202/537	135/535	199/543	150/541
% respondenter	35,1	26,8	37,6	25,2	36,6	27,7
Forskel sammenlignet med placebo (%)	8,3		12,4		8,9	
p-værdi		0,0009 ^a		<0,0001 ^a		0,0016 ^a
Smertelindring efter 2 timer						
n/N*	397/669	295/682	312/537	229/535	304/543	247/541
% respondenter	59,3	43,3	58,1	42,8	56,0	45,7
Forskel sammenlignet med placebo	16,1		15,3		10,3	
p-værdi		<0,0001 ^a		<0,0001 ^a		0,0006 ^a
Vedvarende smertefrihed fra 2 til 48 timer						
n/N*	90/669	37/682	53/537	32/535	63/543	39/541
% respondenter	13,5	5,4	9,9	6,0	11,6	7,2
Forskel sammenlignet med placebo (%)	8,0		3,9		4,4	
p-værdi		<0,0001 ^a		0,0181 ^b		0,0130 ^b

* n=antal respondenter/N=antal patienter i denne behandlingsgruppe

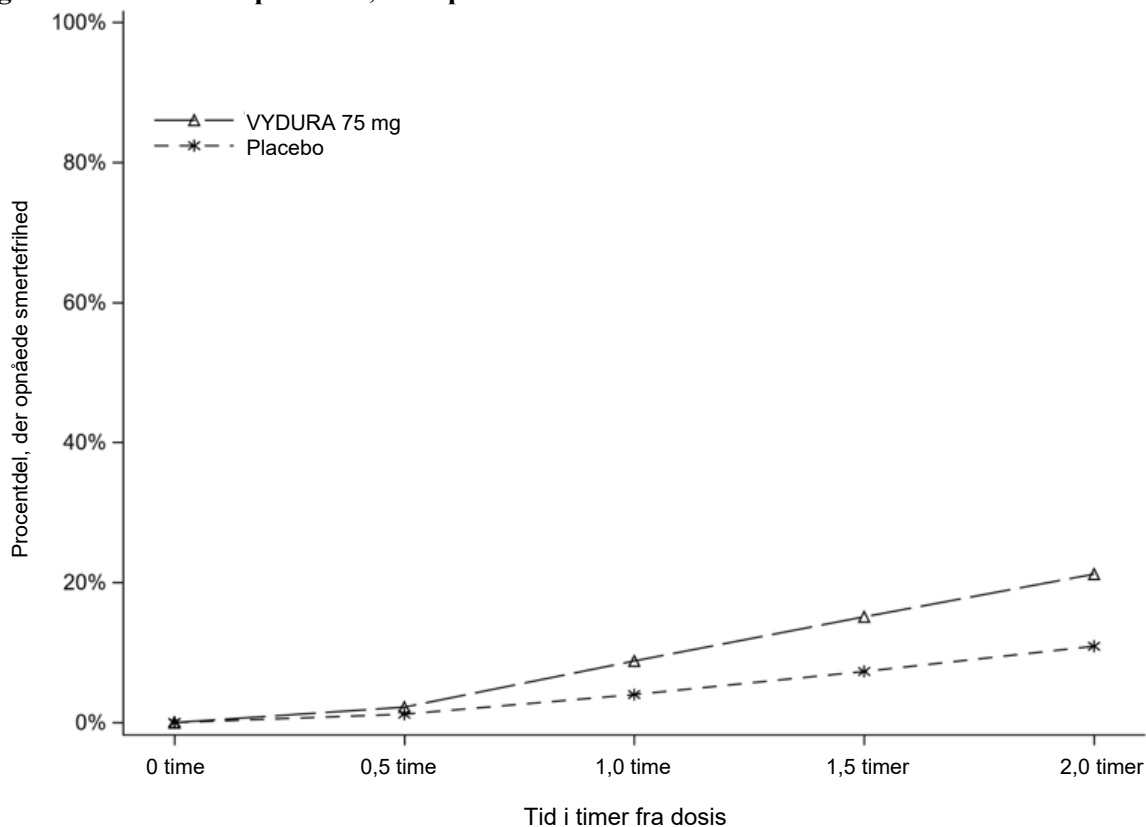
^a Signifikant p-værdi i hierarkisk testning

^b Nominel p-værdi i hierarkisk testning

MBS: mest generende symptom

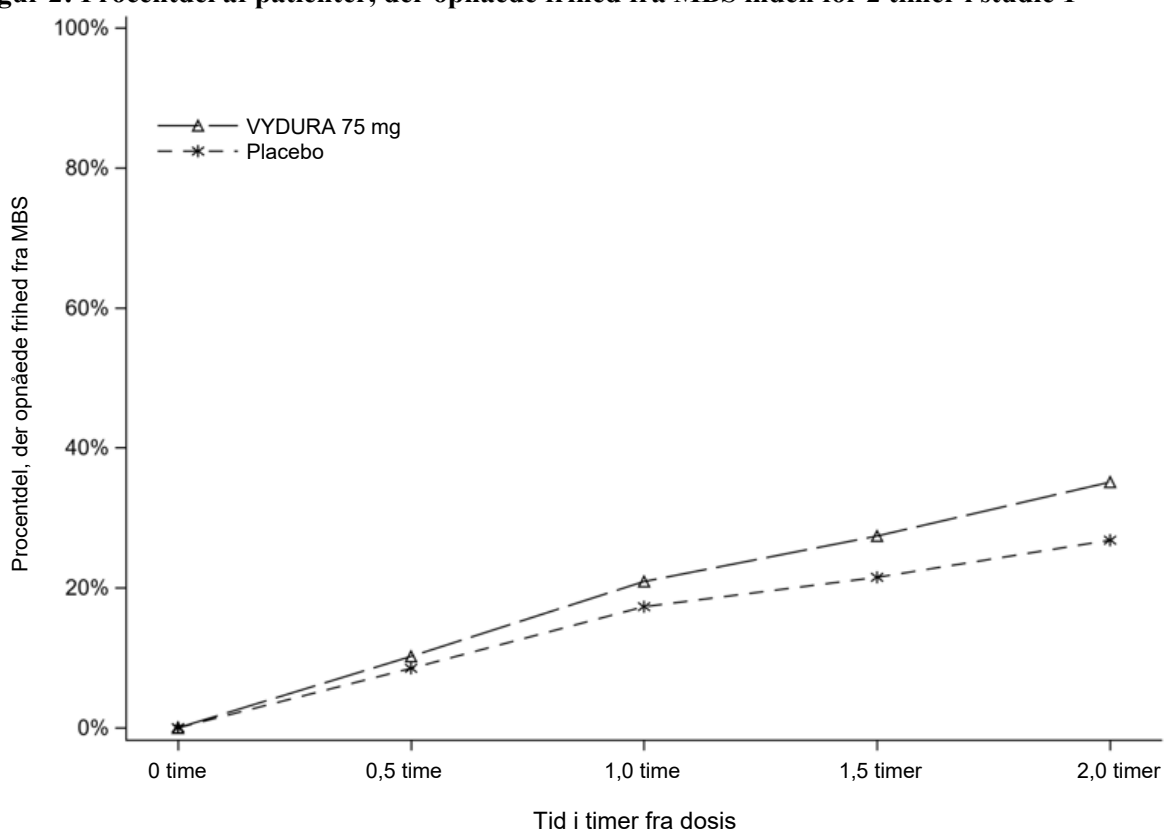
Figur 1 viser procentdelen af patienter, der opnåede smertefrihed fra migræne inden for 2 timer efter behandlingen i studie 1.

Figur 1: Procentdel af patienter, der opnåede smertefrihed inden for 2 timer i studie 1



Figur 2 viser procentdelen af patienter, der opnåede frihed fra MBS inden for 2 timer i studie 1.

Figur 2: Procentdel af patienter, der opnåede frihed fra MBS inden for 2 timer i studie 1



Forekomsten af fotofobi og fonofobi var reduceret 2 timer efter administration af VYDURA 75 mg sammenlignet med placebo i alle 3 studier.

Klinisk virkning: profylakse

Rimegepants virkning var evalueret som en profylaktisk behandling af migræne i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (studie 4).

Studie 4 omfattede voksne mænd og kvinder med en anamnese med mindst 1 år med migræne (med eller uden aura). Patienterne havde en anamnese med 4 til 18 migræneanfald af moderat til svær smerteintensitet pr. 4-ugers periode inden for de 12 uger før screeningsbesøget. Patienterne oplevede i gennemsnit 10,9 hovedpinedage i løbet af den 28-dage lange observationsperiode, hvilket inkluderede i gennemsnit 10,2 migrænedage inden randomisering i studiet. Studiet randomiserede patienterne til at få enten rimegepant 75 mg (N=373) eller placebo (N=374) i op til 12 uger. Patienterne blev instrueret i at tage randomiseret behandling én gang hver anden dag (*every other day*, EOD) i den 12-uger lange behandlingsperiode. Det var tilladt for patienterne at bruge andre akutte behandlinger mod migræne (f.eks. triptaner, NSAID'er, paracetamol, antiemetika) efter behov. Ca. 22 % af patienterne tog forebyggende lægemidler mod migræne ved *baseline*. Det var tilladt for patienterne at fortsætte i et åbent forlængelsesstudie i yderligere 12 måneder.

Det primære virkningsendepunkt for studie 4 var ændringen fra *baseline* i det gennemsnitlige antal månedlige migrænedage (MMD'er) i løbet af uge 9 til og med uge 12 i den dobbeltblindede behandlingsfase. Sekundære endepunkter omfattede: opnåelse af en ≥ 50 % reduktion fra *baseline* i månedlige moderate eller svære migrænedage.

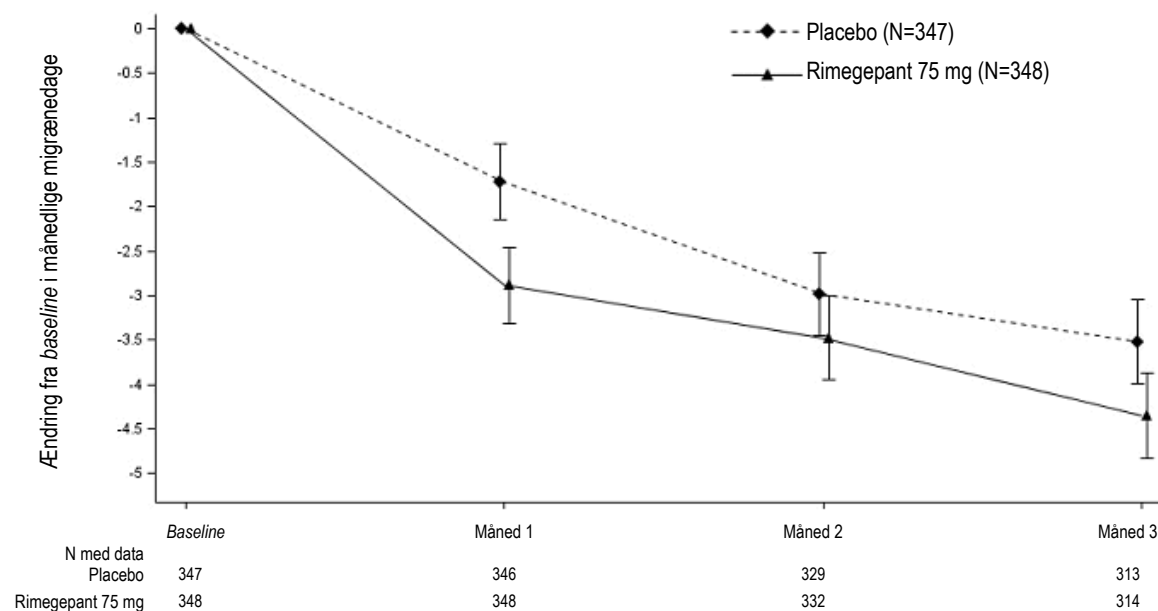
Rimegepant 75 mg doseret EOD viste statistisk signifikante forbedringer for de vigtigste virkningsendepunkter sammenlignet med placebo som opsummeret i tabel 3 og afbildet grafisk i figur 3.

Tabel 3: Vigtigste virkningsendepunkter for studie 4

	Rimegepant 75 mg EOD	Placebo EOD
Månedlige migrænedage (MMD) uge 9 til og med uge 12	N=348	N=347
Ændring fra <i>baseline</i>	-4,3	-3,5
Ændring sammenlignet med placebo	-0,8	
p-værdi	0,010 ^a	
≥ 50 % reduktion i moderate eller svære MMD'er uge 9 til og med uge 12	N=348	N=347
% respondenter	49,1	41,5
Forskel sammenlignet med placebo	7,6	
p-værdi	0,044 ^a	

^a Signifikant p-værdi i hierarkisk testning

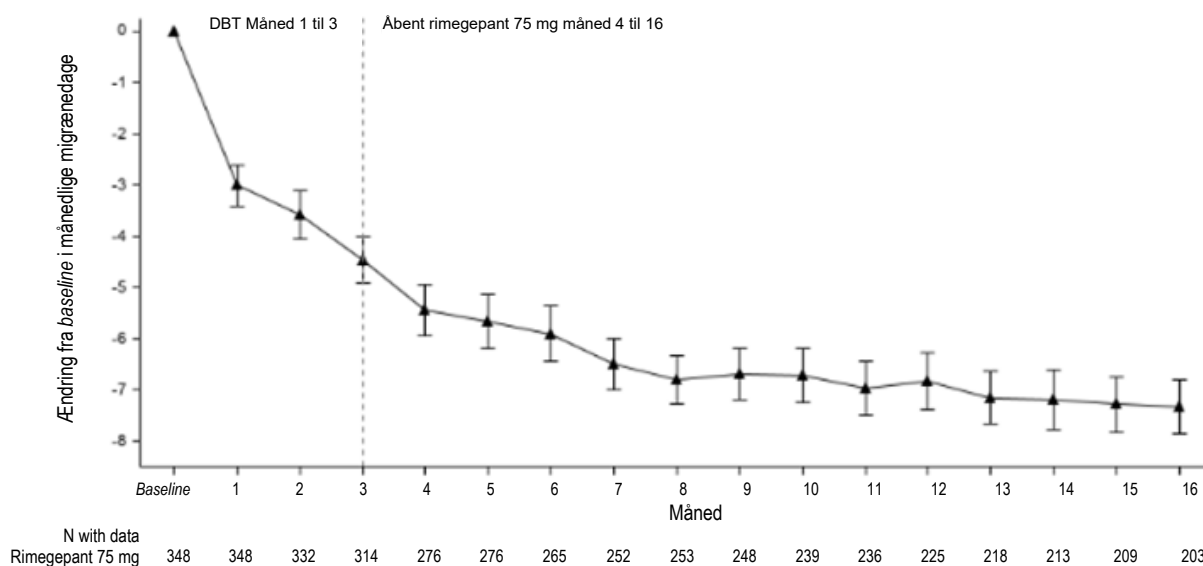
Figur 3: Ændring fra *baseline* i månedlige migrænedage i studie 4



Langtidsvirkning

Patienterne, der deltog i studie 4, kunne fortsætte i et åbent forlængelsesstudie i yderligere 12 måneder. Virkningen varede i op til 1 år i et åbent forlængelsesstudie, hvor patienter fik rimegepant 75 mg hver anden dag plus efter behov på dage uden skemalet dosering (figur 4). En delgruppe der bestod af 203 patienter, som fik rimegepant, gennemførte den samlede 16-måneders behandlingsperiode. Hos disse patienter var den samlede gennemsnitlige reduktion fra *baseline* i antallet af MMD'er i løbet af den 16-måneders behandlingsperiode 6,2 dage.

Figur 4: Longitudinal afbildning af ændringen i gennemsnitligt antal månedlige migrænedage (MMD'er) fra observationsperioden over tid i løbet af den dobbeltblindede behandling (måned 1 til 3) og i løbet af behandlingen med åbent rimegepant (måned 4 til 16)



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med VYDURA i alle undergrupper af den pædiatriske population ved profylaktisk behandling af migrænehovedpine (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med VYDURA i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved akut behandling af migræne (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration absorberes rimegepant med den maksimale koncentration efter 1,5 timer. Efter en supratherapeutisk dosis på 300 mg var den absolutte orale biotilgængelighed af rimegepant ca. 64 %.

Virkning af mad

Efter administration af rimegepant under ikke-fastende forhold sammen med et måltid med højt eller lavt fedtindhold var T_{max} forsinket med 1 til 1,5 timer. Et måltid med højt fedtindhold reducerede C_{max} med 42 til 53 % og AUC med 32 til 38 %. Et måltid med lavt fedtindhold reducerede C_{max} med 36 % og AUC med 28 %. Rimegepant blev administreret uden hensyntagen til mad i kliniske studier af sikkerhed og virkning.

Fordeling

Fordelingsvoluminet ved *steady-state* for rimegepant er 120 l. Plasmaproteinbindingen af rimegepant er ca. 96 %.

Biotransformation

Rimegepant metaboliseres primært af CYP3A4 og i mindre grad af CYP2C9. Rimegepant er den primære form (~77 %) uden detektion af nogen væsentlige metabolitter (dvs. > 10 %) i plasma.

Baseret på *in vitro*-studier er rimegepant ikke en hæmmer af CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eller UGT1A1 ved klinisk relevante koncentrationer. Rimegepant er imidlertid en svag hæmmer af CYP3A4 med tidsafhængig hæmning. Rimegepant er ikke en induktor af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 ved klinisk relevante koncentrationer.

Elimination

Eliminationshalveringstiden for rimegepant er ca. 11 timer hos raske personer. Efter oral administration af [¹⁴C]-rimegepant til raske mænd blev 78 % af den totale radioaktivitet genfundet i fæces og 24 % i urinen. Uændret rimegepant er den primære enkeltkomponent, der udskilles i fæces (42 %) og urin (51 %).

Transportere

In vitro er rimegepant et substrat for P-gp- og BCRP-efflukstransportere. Hæmmere af P-gp- og BCRP-efflukstransportere kan øge plasmakoncentrationerne af rimegepant (se pkt. 4.5).

Rimegepant er ikke et substrat for OATP1B1 eller OATP1B3. På grund af den lave nyreclearance blev rimegepant ikke evalueret som et substrat for OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 eller MATE2-K.

Rimegepant er ikke en hæmmer af P-gp, BCRP, OAT1 eller MATE2-K ved klinisk relevante koncentrationer. Det er en svag hæmmer af OATP1B1 og OAT3.

Rimegepant er en hæmmer af OATP1B3, OCT2 og MATE1. Administration af rimegepant sammen med metformin, et MATE1-transportersubstrat, førte ikke til nogen klinisk signifikant påvirkning af hverken farmakokinetikken for metformin eller glucoseforbruget. Der forventes ingen kliniske lægemiddelinteraktioner for rimegepant med OATP1B3 eller OCT2 ved klinisk relevante koncentrationer.

Linearitet/non-linearitet

Rimegepant udviser stigninger, der er større end dosisproportionale, i eksponeringen efter enkelt oral administration, hvilket synes at være relateret til en dosisafhængig stigning i biotilgængelighed.

Alder, køn, vægt, race, etnicitet

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelligheder i farmakokinetikken for rimegepant baseret på alder, køn, race/etnicitet, legemsvægt, migrænestatus eller CYP2C9-genotype.

Nedsat nyrefunktion

I et dedikeret klinisk studie, der sammenlignede farmakokinetikken for rimegepant hos personer med let (estimeret creatininclearance [CrCl] 60-89 ml/min), moderat (CrCl 30-59 ml/min) og svært (CrCl 15-29 ml/min) nedsat nyrefunktion med farmakokinetikken hos normale personer (raske puljede kontroller), blev der observeret en mindre end 50 % stigning i total rimegepant-eksponering efter en enkelt dosis på 75 mg. Den ubundne AUC for rimegepant var 2,57 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion. VYDURA er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (CrCl < 15 ml/min).

Nedsat leverfunktion

I et dedikeret klinisk studie, der sammenlignede farmakokinetikken for rimegepant hos personer med let, moderat og svært nedsat leverfunktion med farmakokinetikken hos normale personer (raske matchede kontroller), var eksponeringen af rimegepant (ubundet AUC) efter en enkelt 75 mg dosis 3,89 gange højere hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Der var ingen klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen af rimegepant hos personer med let (Child-Pugh klasse A) og moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) sammenlignet med personer med normal leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for rimegepant hos mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, fototoksicitet, reproduktion eller udvikling eller karcinogent potentiale.

Rimegepant-relaterede virkninger ved højere doser i forsøg med gentagne doser omfattede hepatisk lipidose hos mus og rotter, intravaskulær hæmolyse hos rotter og aber og emesis hos aber. Disse fund blev kun observeret ved eksponeringer, der blev anset for at være tilstrækkeligt over den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer, at de kun har lille relevans for klinisk brug (≥ 12 gange [mus] og ≥ 49 gange [rotter] for hepatisk lipidose, ≥ 95 gange [rotter] og ≥ 9 gange [aber] for intravaskulær hæmolyse og ≥ 37 gange for emesis [aber]).

I et fertilitetsforsøg med rotter blev der kun bemærket rimegepant-relaterede virkninger ved den høje dosis på 150 mg/kg/dag (nedsat fertilitet og øget præimplantationstab), der gav toksicitet hos moderdyret og systemiske eksponeringer ≥ 95 gange den maksimale humane eksponering. Oral administration af rimegepant under organogenese førte til fostervirkninger hos rotter, men ikke hos kaniner. Hos rotter blev nedsat legemsvægt af fosteret og øget forekomst af fostervariationer kun observeret ved den højeste dosis på 300 mg/kg/dag, der gav toksicitet hos moderdyret ved eksponeringer, der var ca. 200 gange den maksimale humane eksponering. Desuden havde rimegepant ikke nogen virkning på præ- og postnatal udvikling hos rotter ved doser op til 60 mg/kg/dag (≥ 24 gange den maksimale humane eksponering) eller på vækst, udvikling eller reproduktionsevne hos unge rotter ved doser op til 45 mg/kg/dag (≥ 14 gange den maksimale humane eksponering).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

gelatine
mannitol (E421)
myntesmag
sucralose

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Enkelt dosisblister fremstillet af polyvinylchlorid (PVC), orienteret polyamid (OPA) og aluminiumsfolie og forseglet med aftrækkelig aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser:

2 x 1 enkeltdosis frysetørrede tabletter.

8 x 1 enkeltdosis frysetørrede tabletter.

16 x 1 enkeltdosis frysetørrede tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1645/001

EU/1/22/1645/002

EU/1/22/1645/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

HiTech Health Limited
5-7 Main Street
Blackrock
Co. Dublin
A94 R5Y4
Irland

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE / 75 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vydura 75 mg frysetørrede tabletter
rimegepant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver frysetørret tablet indeholder rimegepantsulfat, svarende til 75 mg rimegepant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

2 x 1 frysetørrede tabletter
8 x 1 frysetørrede tabletter
16 x 1 frysetørrede tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Foliebagsiden af en blister trækkes af med tørre hænder, og den frysetørrede tablet fjernes forsigtigt. **Den frysetørrede tablet må ikke trykkes gennem folien.** Den skal straks placeres under eller på tungen, hvor den vil blive opløst i løbet af få sekunder. Det er ikke nødvendigt at drikke noget. **Læs indlægssedlen inden brug.**

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU1/22/1645/001 (2-styks pakning)
EU/1/22/1645/002 (8-styks pakning)
EU/1/22/1645/003 (16-styks pakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

VYDURA 75 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER / 75 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vydura 75 mg frysetørrede tabletter
rimegepant

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Træk

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

VYDURA 75 mg frysetørrede tabletter rimegepant

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage VYDURA
3. Sådan skal du tage VYDURA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

VYDURA indeholder det aktive indholdsstof rimegepant, som stopper aktiviteten af et stof i kroppen, der kaldes calcitonin genrelateret peptid (CGRP). Personer, der lider af migræne, kan have forhøjede niveauer af CGRP. Rimegepant binder til receptoren for CGRP og nedsætter CGRP's evne til også at binde til receptoren. Dette nedsætter aktiviteten af CGRP, hvilket har to virkninger:

- 1) det kan stoppe et aktivt migræneanfald, og
- 2) det kan, når det tages forebyggende, nedsætte antallet af migræneanfald, der opstår.

VYDURA anvendes til at behandle og forebygge migræneanfald hos voksne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage VYDURA

Tag ikke VYDURA

- hvis du er allergisk over for rimegepant eller et af de øvrige indholdsstoffer i VYDURA (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager VYDURA, hvis noget af det følgende gælder for dig:

- hvis du har svære leverproblemer
- hvis du har nedsat nyrefunktion eller er i nyredialyse

Under behandlingen med VYDURA skal du holde op med at tage lægemidlet og straks fortælle det til lægen:

- hvis du oplever symptomer på en allergisk reaktion, f.eks. vejrtrækningsbesvær eller et svært udslæt. Disse symptomer kan opstå flere dage efter administration.

Børn og unge

VYDURA bør ikke gives til børn eller unge under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med VYDURA

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette skyldes, at nogle lægemidler kan påvirke den måde, VYDURA virker på, eller VYDURA kan påvirke den måde, andre lægemidler virker på.

Følgende liste er eksempler på lægemidler, der skal undgås, mens du tager VYDURA:

- Itraconazol og clarithromycin (lægemidler, der anvendes til at behandle svampe- eller bakterieinfektioner).
- ritonavir og efavirenz (lægemidler til behandling af hiv-infektioner).
- bosentan (et lægemiddel, der anvendes til at behandle højt blodtryk).
- prikbladet perikon (et naturlægemiddel, der anvendes til at behandle depression).
- phenobarbital (et lægemiddel, der anvendes til at behandle epilepsi).
- rifampicin (et lægemiddel, der anvendes til at behandle tuberkulose).
- modafinil (et lægemiddel, der anvendes til at behandle narkolepsi).

Tag ikke VYDURA oftere end én gang i en 48 timers periode sammen med:

- fluconazol og erythromycin (lægemidler, der anvendes til at behandle svampe- eller bakterieinfektioner).
- diltiazem, quinidin og verapamil (lægemidler, der anvendes til at behandle en unormal hjerterytme, brystsmerter (angina) eller højt blodtryk).
- ciclosporin (et lægemiddel, der anvendes til at forhindre organafstødning efter en organtransplantation).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. VYDURA bør undgås under graviditeten, da virkningen af dette lægemiddel på gravide kvinder er ukendt.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, inden du bruger dette lægemiddel. Du og din læge skal beslutte, om du skal bruge VYDURA, mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

VYDURA forventes ikke at påvirke din evne til at føre køretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage VYDURA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

Til at forebygge migræne er den anbefalede dosis en frysetørret tablet (75 mg rimegepant) hver anden dag.

Til at behandle et migræneanfald, efter det er påbegyndt, er den anbefalede dosis en frysetørret tablet (75 mg rimegepant) efter behov, ikke mere end én gang dagligt.

Den maksimale daglige dosis er en frysetørret tablet (75 mg rimegepant) dagligt.

Sådan skal du tage dette lægemiddel

VYDURA er til oral anvendelse.

Den frysetørrede tablet kan tages sammen med eller uden mad eller vand.

Anvisninger:



Åbnes med tørre hænder. Foliebagsiden af en blister trækkes af, og den frysetørrede tablet fjernes forsigtigt. Den frysetørrede tablet må **ikke** trykkes gennem folien.



Straks efter blisteren er åbnet, fjernes den frysetørrede tablet, og den placeres på eller under tungen, hvor den vil blive opløst. Det er ikke nødvendigt at drikke noget.

Den frysetørrede tablet må ikke opbevares uden for blisteren til fremtidig brug.

Hvis du har taget for meget VYDURA

Kontakt lægen eller apotekspersonalet eller tag straks på hospitalet. Medbring lægemiddelpakningen og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt at tage VYDURA

Hvis du tager VYDURA for at forebygge migræne, og du har glemt en dosis, skal du bare tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold straks op med at bruge VYDURA og kontakt lægen, hvis du får tegn på en allergisk reaktion, såsom kraftigt udslæt eller stakåndethed. Allergiske reaktioner med VYDURA er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).

En almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) er kvalme.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt.


Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

VYDURA indeholder:

- Aktivt stof: rimegepant. Hver frysetørret tablet indeholder 75 mg rimegepant (som sulfat).
- Øvrige indholdsstoffer: gelatine, mannitol, myntesmag og sucralose.

Udseende og pakningsstørrelser

VYDURA 75 mg frysetørrede tabletter er hvide til off-white, runde og præget med symbolet .

Pakningsstørrelser:

- 2 x 1 frysetørret tablet i perforerede enkeltdosisblister.
- 8 x 1 frysetørret tablet i perforerede enkeltdosisblister.
- 16 x 1 frysetørret tablet i perforerede enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

HiTech Health Limited
5-7 Main Street
Blackrock
Co. Dublin
A94 R5Y4
Irland

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel.: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.