

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

VYDURA 75 mg liofilizado oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Liofilizado oral

O liofilizado oral é branco a esbranquiçado, redondo, com um diâmetro de 14 mm e impresso com o símbolo .

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

VYDURA é indicado para o

- tratamento agudo da enxaqueca com ou sem aura, em adultos;
- tratamento de prevenção da enxaqueca episódica em adultos com, pelo menos, 4 crises de enxaqueca por mês.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tratamento agudo da enxaqueca

A dose recomendada é de 75 mg de rimegepant, uma vez por dia, conforme necessário.

Profilaxia da enxaqueca

A dose recomendada é de 75 mg de rimegepant em dias alternados.

A dose máxima por dia é de 75 mg de rimegepant.

VYDURA pode ser tomado com ou sem as refeições.

Medicamentos concomitantes

Deve evitar-se outra dose de rimegepant no período de 48 horas quando administrado concomitantemente com inibidores moderados da CYP3A4 ou com inibidores potentes da glicoproteína P (gp-P) (ver secção 4.5).

Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

A experiência com rimegepant em doentes com idade igual ou superior a 65 anos ou mais é limitada. Não é necessário qualquer ajuste posológico uma vez que a farmacocinética do rimegepant não é afetada pela idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. O compromisso renal grave resultou num aumento de > 2 vezes da AUC não ligada, mas menos do que um aumento de 50% da AUC total (ver secção 5.2). Deve ter-se precaução durante a utilização frequente em doentes com compromisso renal grave. O rimegepant não foi estudado em doentes com doença renal em fase terminal e em doentes a fazer diálise. Deve evitar-se a utilização de rimegepant em doentes com doença renal em fase terminal ($CL_{cr} < 15$ ml/min).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) ou moderado (Child-Pugh B). As concentrações plasmáticas (AUC não ligada) do rimegepant foram significativamente mais elevadas em indivíduos com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 5.2). Deve evitar-se a utilização de rimegepant em doentes com compromisso hepático grave.

População pediátrica

A segurança e eficácia de VYDURA em doentes pediátricos (< 18 anos de idade) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

VYDURA é para utilização oral.

O liofilizado oral deve ser colocado na língua ou debaixo da língua. O liofilizado desintegrar-se-á na boca e pode ser tomado sem líquidos.

Os doentes devem ser aconselhados a abrir o blister com as mãos secas e devem consultar o folheto informativo para obter as instruções completas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ocorreram reações de hipersensibilidade, incluindo dispneia e erupção cutânea, em menos de 1% dos doentes tratados com rimegepant em estudos clínicos (ver secção 4.8). As reações de hipersensibilidade, incluindo hipersensibilidade grave, podem ocorrer dias após a administração. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade, o rimegepant deve ser descontinuado e deve iniciar-se uma terapêutica apropriada.

VYDURA não é recomendado:

- em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2);
- em doentes com doença renal em fase terminal ($CL_{cr} < 15$ ml/min) (ver secção 4.2);
- para utilização concomitante com inibidores fortes da CYP3A4 (ver secção 4.5);
- para utilização concomitante com indutores fortes ou moderados da CYP3A4 (ver secção 4.5).

Cefaleias por uso excessivo de medicamentos (CEM)

O uso excessivo de qualquer tipo de medicamentos para as cefaleias pode agravá-las. Se esta situação ocorrer ou se houver suspeita da mesma, deve obter-se aconselhamento médico e o tratamento deve

ser descontinuado. Deve suspeitar-se de um diagnóstico de CEM em doentes com cefaleias frequentes ou diárias apesar da (ou devido à) utilização regular de medicamentos para a cefaleia aguda.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O rimegepant é um substrato da CYP3A4 e dos transportadores de efluxo gp-P e proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) (ver secção 5.2).

Inibidores da CYP3A4

Os inibidores da CYP3A4 aumentam as concentrações plasmáticas do rimegepant. Não se recomenda a administração concomitante de rimegepant com inibidores fortes da CYP3A4 (p. ex., claritromicina, itraconazol, ritonavir) (ver secção 4.4). A administração concomitante de rimegepant com itraconazol resultou num aumento significativo da exposição do rimegepant (AUC em 4 vezes mais e C_{max} em 1,5 vezes mais).

A administração concomitante de rimegepant com medicamentos que inibem a CYP3A4 de forma moderada (p. ex., diltiazem, eritromicina, fluconazol) poderá aumentar a exposição ao rimegepant. A administração concomitante de rimegepant com fluconazol resultou num aumento das exposições do rimegepant (AUC 1,8 vezes mais) sem qualquer efeito relevante na C_{max} . Deve evitar-se outra dose de rimegepant no período de 48 horas quando administrado concomitantemente com inibidores moderados da CYP3A4 (p. ex., fluconazol) (ver secção 4.2).

Indutores da CYP3A4

Os indutores da CYP3A4 diminuem as concentrações plasmáticas do rimegepant. Não se recomenda a administração concomitante de VYDURA com indutores fortes da CYP3A4 (p. ex., fenobarbital, rifampicina, hipericão [*Hypericum perforatum*]) ou com indutores moderados da CYP3A4 (p. ex., bosentano, efavirenz, modafinil) (ver secção 4.4). O efeito da indução da CYP3A4 poderá durar até 2 semanas após a descontinuação do indutor forte ou moderado da CYP3A4. A administração concomitante de rimegepant com rifampicina resultou numa diminuição significativa (a AUC diminuiu em 80% e a C_{max} em 64%) da exposição do rimegepant, o que poderá levar a perda de eficácia.

Inibidores apenas da gp-P e da BCRP

Os inibidores dos transportadores de efluxo gp-P e BCRP poderão aumentar as concentrações plasmáticas do rimegepant. Deve evitar-se outra dose de VYDURA no período de 48 horas quando administrado concomitantemente com inibidores fortes da gp-P (p. ex., ciclosporina, verapamilo, quinidina) (ver secção 4.2). A administração concomitante de rimegepant com ciclosporina (um inibidor potente da gp-P e da BCRP) ou com quinidina (um inibidor seletivo da gp-P) resultou num aumento significativo, de magnitude semelhante, na exposição do rimegepant (AUC e C_{max} de > 50%, mas menos do dobro).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de rimegepant em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais indicam que o rimegepant não é embriocida e não se observou qualquer potencial teratogénico com exposições clinicamente relevantes. Os efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal (diminuição do peso corporal do feto e aumento das alterações esqueléticas no rato) foram observados apenas com níveis de exposição associados a toxicidade materna (aproximadamente 200 vezes superior às exposições clínicas), após a administração de rimegepant durante a gravidez (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de VYDURA durante a gravidez.

Amamentação

Observaram-se concentrações mínimas de rimegepant no leite humano num estudo efetuado num único centro com 12 mulheres a amamentar, tratadas com uma dose única de 75 mg de rimegepant. Estima-se que a percentagem relativa de uma dose materna que atinge o lactente seja inferior a 1%. Não existem dados sobre os efeitos na produção de leite. Devem considerar-se os benefícios da amamentação no desenvolvimento e na saúde, juntamente com a necessidade clínica da mãe de receber VYDURA, assim como quaisquer reações adversas potenciais para o lactente amamentado, derivados do rimegepant ou da afeção materna subjacente.

Fertilidade

Os estudos em animais não apresentaram qualquer impacto clinicamente relevante na fertilidade feminina e masculina (ver secção 5.3)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de VYDURA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente foram náuseas, tanto no tratamento agudo (1,2%) como na profilaxia da enxaqueca (1,4%). A maior parte das reações foram de intensidade ligeira ou moderada. Ocorreu hipersensibilidade, incluindo dispneia e erupção cutânea grave, em menos de 1% dos doentes tratados.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos do MedDRA na Tabela 1. A categoria de frequência correspondente para cada reação medicamentosa baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); muito raros ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1 Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Tratamento agudo		
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade, incluindo dispneia e erupção cutânea grave	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequentes
Profilaxia		
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequentes

Segurança a longo prazo

A segurança a longo prazo do rimegepant foi avaliada em duas extensões, sem ocultação, com a duração de um ano; 1 662 doentes receberam rimegepant durante, pelo menos, 6 meses e 740 doentes receberam rimegepant durante 12 meses para o tratamento agudo ou profilático.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade

A hipersensibilidade, incluindo dispneia e erupção cutânea grave, ocorreu em menos de 1% dos doentes tratados nos estudos clínicos. As reações de hipersensibilidade podem ocorrer dias após a administração, e houve ocorrência de hipersensibilidade retardada grave.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A experiência clínica com a sobredosagem de rimegepant é limitada. Não foram notificados sintomas de sobredosagem. O tratamento de uma sobredosagem de rimegepant deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente. Não se encontra disponível um antídoto específico para o tratamento da sobredosagem de rimegepant. É pouco provável que o rimegepant seja removido de forma significativa por diálise, devido à elevada ligação às proteínas séricas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: analgésicos, antagonistas do péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), código ATC: N02CD06

Mecanismo de ação

O rimegepant liga-se seletivamente com uma elevada afinidade ao recetor humano do péptido relacionado com o gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide* - CGRP) e antagoniza a função do recetor do CGRP.

Desconhece-se a relação entre a atividade farmacodinâmica e o(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) o rimegepant exerce os seus efeitos clínicos.

Eficácia clínica: tratamento agudo

A eficácia de VYDURA para o tratamento agudo da enxaqueca com ou sem aura, em adultos, foi estudada em três ensaios aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo (Estudos 1-3). Os doentes foram instruídos a tratar uma enxaqueca com uma intensidade de dor por cefaleia moderada a grave. Foi permitida medicação em SOS (i.e., AINE, paracetamol e/ou um antiemético) 2 horas após o tratamento inicial. Não foram permitidas outras formas de medicamentos em SOS, tais como os triptanos, no período de 48 horas após o tratamento inicial. Aproximadamente, 14% dos doentes estavam a tomar medicamentos preventivos para a enxaqueca no início do estudo. Nenhum dos doentes no Estudo 1 estava a fazer concomitantemente medicamentos preventivos com ação sobre a via do péptido relacionado com o gene da calcitonina.

As análises primárias da eficácia foram conduzidas em doentes que trataram a enxaqueca de dor moderada a grave. A ausência de dor foi definida como uma redução da dor por cefaleia moderada ou grave para nenhuma dor por cefaleia, e a ausência de sintomas mais incomodativos (SMI) foi definida como a ausência de SMI identificados pelo próprio (i.e., fotofobia, fonofobia ou náuseas). Entre os doentes que selecionaram um SMI, o sintoma mais frequentemente selecionado foi fotofobia (54%), seguido de náuseas (28%) e fonofobia (15%).

No Estudo 1, a percentagem de doentes que atingiram ausência de dor por cefaleia e ausência de SMI ao fim de 2 horas após uma dose única foi superior, em termos estatisticamente significativos, nos doentes que receberam VYDURA em comparação com os que receberam placebo (Tabela 2). Além disso, foram demonstrados efeitos estatisticamente significativos de VYDURA em comparação com o placebo em relação aos parâmetros de avaliação da eficácia adicionais de alívio da dor ao fim de 2 horas, ausência de dor mantida entre 2 a 48 horas, utilização de medicação em SOS no período de

24 horas e capacidade de funcionar normalmente ao fim de 2 horas após a administração da dose. O alívio da dor foi definido como uma redução da dor por enxaqueca de intensidade moderada ou grave para ligeira ou nenhuma. Os estudos 2 e 3 de referência, em dupla ocultação, controlados com placebo, na crise isolada, foram conduzidos em doentes com enxaqueca que receberam uma forma posológica bioequivalente de 75 mg de rimegepant.

Tabela 2: Parâmetros de avaliação da eficácia na enxaqueca para os estudos no tratamento agudo

	Estudo 1		Estudo 2		Estudo 3	
	VYDURA 75 mg	Placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo
Ausência de dor ao fim de 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
Diferença em comparação com o placebo (%)	10,3		7,6		4,9	
Valor de <i>p</i>		< 0,0001 ^a		0,0006 ^a		0,0298 ^a
Ausência de SMI ao fim de 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	36,3	27,7
Diferença em comparação com o placebo (%)	8,3		12,4		8,9	
Valor de <i>p</i>		0,0009 ^a		< 0,0001 ^a		0,0016 ^a
Alívio da dor ao fim de 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
Diferença em comparação com o placebo	16,1		15,3		10,3	
Valor de <i>p</i>		< 0,0001 ^a		< 0,0001 ^a		0,0006 ^a
Ausência de dor mantida entre 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
Diferença em comparação com o placebo (%)	8,0		3,9		4,4	
Valor de <i>p</i>		< 0,0001 ^a		0,0181 ^b		0,0130 ^b

*n=número de respondedores/N=número de doentes naquele grupo de tratamento

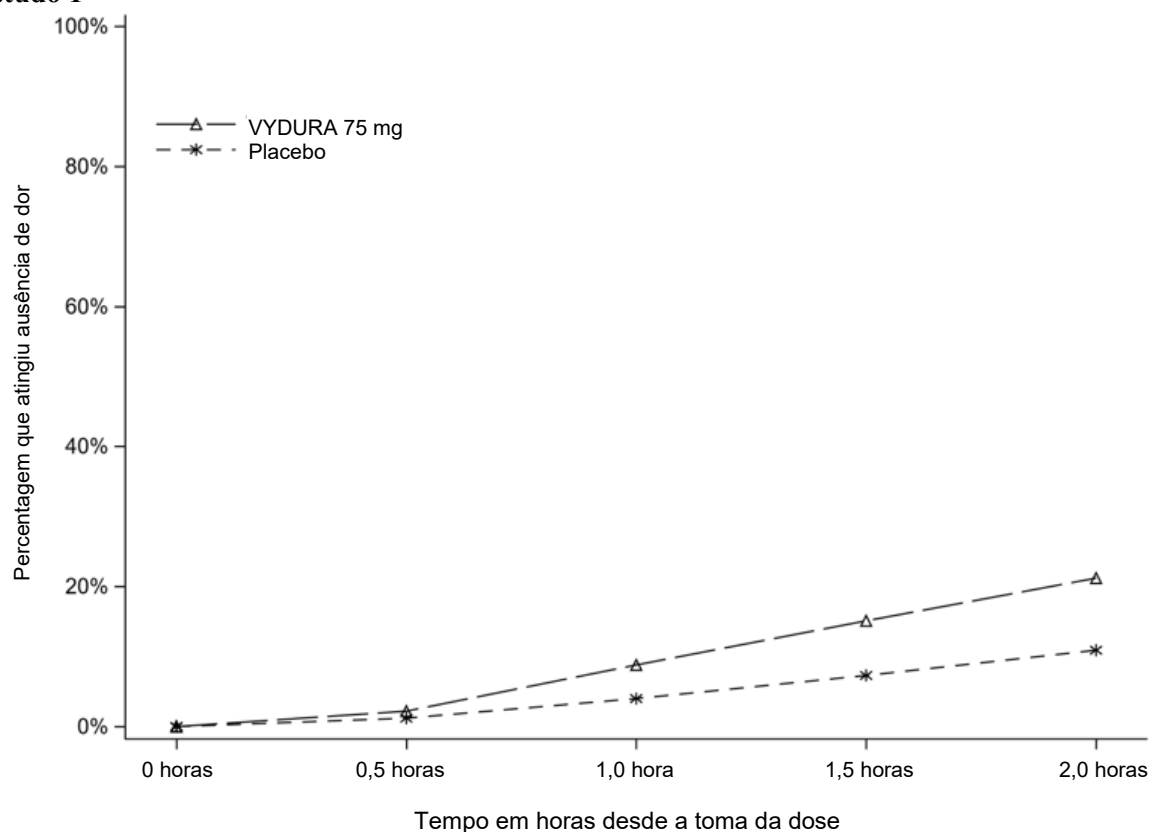
^a Valor de *p* significativo nos testes hierárquicos

^b Valor de *p* nominal nos testes hierárquicos

SMI: sintomas mais incomodativos

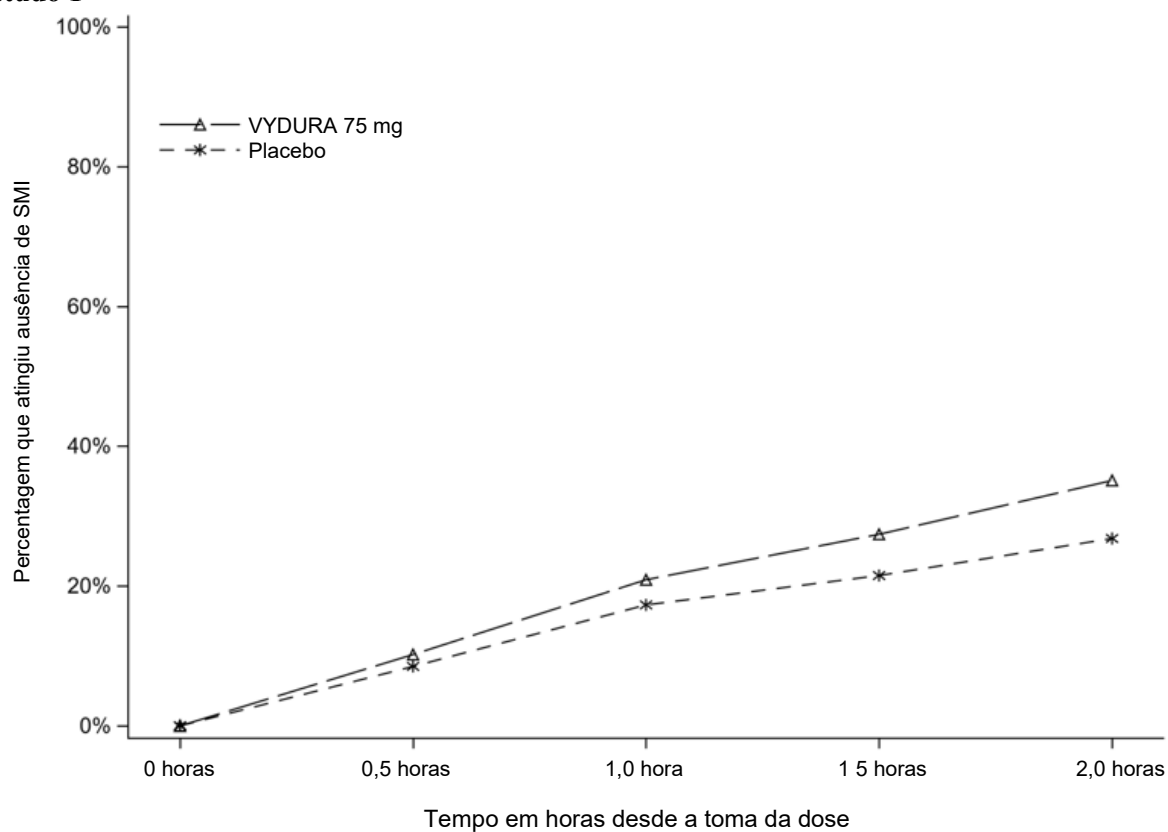
A Figura 1 apresenta a percentagem de doentes que atingiram ausência de dor por enxaqueca no período de 2 horas após o tratamento no Estudo 1.

Figura 1: Percentagem de doentes que atingiram ausência de dor no período de 2 horas no Estudo 1



A Figura 2 apresenta a percentagem de doentes que atingiram ausência de SMI no período de 2 horas no Estudo 1.

Figura 2: Percentagem de doentes que atingiram ausência de SMI no período de 2 horas no Estudo 1



A incidência de fotofobia e fonofobia diminuiu ao fim de 2 horas após a administração de VYDURA 75 mg em comparação com o placebo nos 3 estudos.

Eficácia clínica: profilaxia

A eficácia de rimegepant foi avaliada como tratamento profilático da enxaqueca num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (Estudo 4).

O Estudo 4 incluiu adultos do sexo masculino e feminino com, pelo menos, 1 ano de história de enxaqueca (com ou sem aura). Os doentes tinham uma história de 4 a 18 crises de enxaqueca com uma intensidade de dor moderada a grave, num período de 4 semanas, nas 12 semanas antes da visita de triagem. Os doentes tinham em média 10,9 dias de cefaleias durante o período de observação de 28 dias, que incluía uma média de 10,2 dias de enxaqueca antes da aleatorização para o estudo. O estudo aleatorizou doentes para receberem rimegepant 75 mg (N=373) ou placebo (N=374) durante 12 semanas. Os doentes foram instruídos a fazer o tratamento aleatorizado em dias alternados (DA) durante o período de tratamento de 12 semanas. Foi permitido aos doentes utilizar outros tratamentos agudos para a enxaqueca (p. ex., triptanos, AINE, paracetamol, antieméticos) conforme necessário. Aproximadamente 22% dos doentes estavam a tomar medicamentos preventivos para a enxaqueca no início do estudo. Foi permitido aos doentes continuar num estudo de extensão, sem ocultação, durante 12 meses adicionais.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia para o Estudo 4 foi a alteração no número médio de dias de enxaqueca por mês (MMD) durante a semana 9 até à semana 12 da fase de tratamento em dupla ocultação, em relação ao início do estudo. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram a obtenção de uma redução $\geq 50\%$ de dias de enxaqueca mensal, moderada ou grave, em relação ao início do estudo.

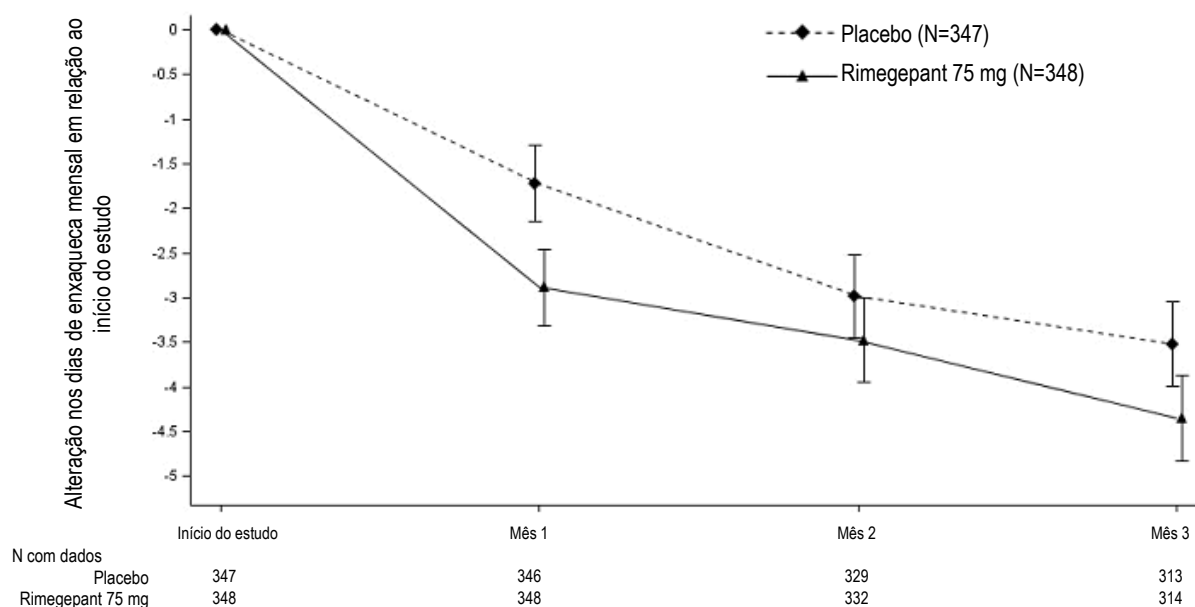
O rimegepant 75 mg administrado em dias alternados demonstrou melhorias estatisticamente significativas em relação aos parâmetros de avaliação chave da eficácia em comparação com o placebo, tal como resumido na Tabela 3 e apresentado graficamente na Figura 3.

Tabela 3: Parâmetros de avaliação chave da eficácia para o Estudo 4

	Rimegepant 75 mg DA	Placebo DA
Dias de enxaqueca mensal (MMD), semana 9 até à 12	N=348	N=347
Alteração em relação ao início do estudo	-4,3	-3,5
Alteração em comparação com o placebo	-0,8	
Valor de <i>p</i>	0,010 ^a	
Redução $\geq 50\%$ nos MMD, moderada ou grave, semana 9 até à 12	N=348	N=347
% de respondedores	49,1	41,5
Diferença em comparação com o placebo	7,6	
Valor de <i>p</i>	0,044 ^a	

^a Valor de *p* significativo nos testes hierárquicos

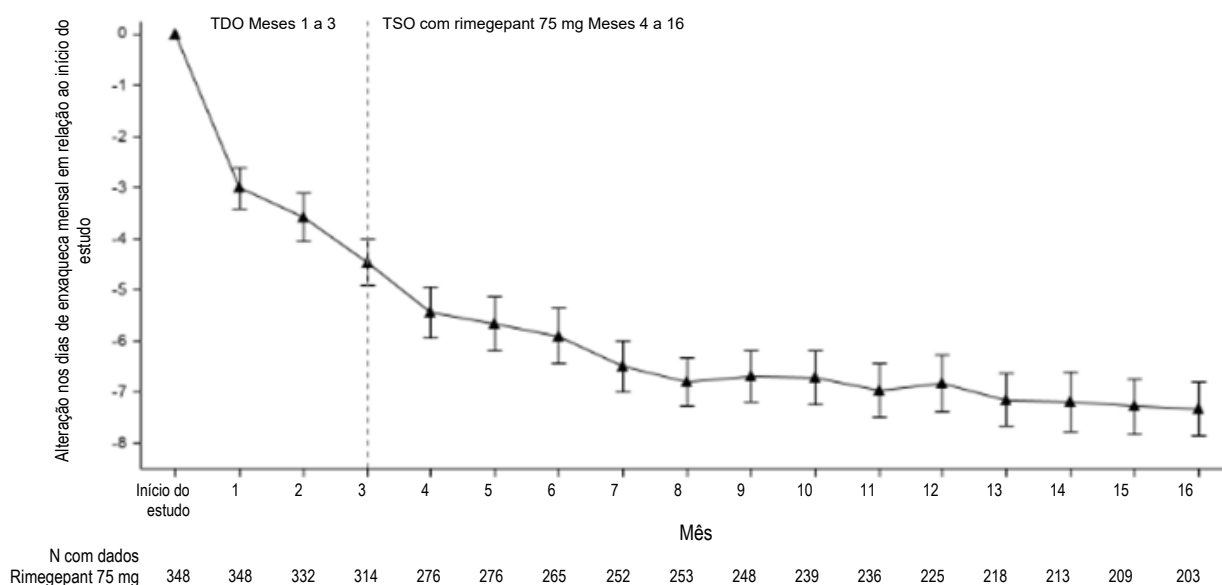
Figura 3: Alteração nos dias de enxaqueca mensal em relação ao início do estudo no Estudo 4



Eficácia a longo prazo

Foi permitido aos doentes que participaram no Estudo 4 continuar num estudo de extensão sem ocultação durante 12 meses adicionais. A eficácia foi mantida durante 1 ano num estudo de extensão sem ocultação, no qual os doentes receberam rimegepant 75 mg em dias alternados e ainda, conforme necessário, em dias de administração da dose não programados (Figura 4). Uma porção composta por 203 doentes alocados para o rimegepant completaram o período global de 16 meses de tratamento. A redução média global no número de MMD nestes doentes, ao longo do período de tratamento de 16 meses, em relação ao início do estudo foi, em média, de 6,2 dias.

Figura 4: Diagrama longitudinal da alteração do número médio de dias de enxaqueca mensal (MMD) desde o período de observação ao longo do tempo durante o tratamento em dupla ocultação (TDO) (meses 1 a 3) e durante o tratamento com rimegepant sem ocultação (TSO) (meses 4 a 16)



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com VYDURA em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento profilático da cefaleia do tipo enxaqueca (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com VYDURA em um ou mais dos subgrupos da população pediátrica no tratamento agudo da enxaqueca (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o rimegepant é absorvido com uma concentração máxima às 1,5 horas. Após uma dose supratrapêutica de 300 mg, a biodisponibilidade oral absoluta do rimegepant foi de, aproximadamente, 64%.

Efeitos dos alimentos

O T_{max} sofreu um atraso de 1 a 1,5 horas após a administração de rimegepant em condições pós-prandiais, com uma refeição com um teor de gordura elevado ou baixo. Uma refeição com um elevado teor de gordura reduziu a C_{max} entre 41 a 53% e a AUC entre 32 a 38%. Uma refeição com um baixo teor de gordura reduziu a C_{max} em 36% e a AUC em 28%. Nos estudos de segurança e eficácia clínicas, o rimegepant foi administrado sem se ter em consideração os alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição no estado estacionário do rimegepant é de 120 l. A ligação às proteínas do plasma do rimegepant é de, aproximadamente, 96%.

Biotransformação

O rimegepant é primariamente metabolizado pela CYP3A4 e, numa extensão menor, pela CYP2C9. O rimegepant é a forma principal (~77%) sem deteção de quaisquer metabolitos importantes (i.e., > 10%) no plasma.

Com base nos estudos *in vitro*, o rimegepant não é um inibidor da CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, ou da UGT1A1 em concentrações clinicamente relevantes. Contudo, o rimegepant é um inibidor fraco da CYP3A4 com uma inibição dependente do tempo. O rimegepant não é um indutor da CYP1A2, CYP2B6 nem da CYP3A4, em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

A semivida de eliminação do rimegepant é de, aproximadamente, 11 horas em indivíduos saudáveis. Após a administração oral de [14 C]-rimegepant a indivíduos saudáveis do sexo masculino, 78% da radioatividade total é recuperada nas fezes e 24% na urina. O rimegepant inalterado é o principal componente único excretado nas fezes (42%) e na urina (51%).

Transportadores

In vitro, o rimegepant é um substrato dos transportadores de efluxo gp-P e BCRP. Os inibidores dos transportadores de efluxo gp-P e BCRP poderão aumentar as concentrações plasmáticas do rimegepant (ver secção 4.5).

O rimegepant não é um substrato do OATP1B1 ou do OATP1B3. Tendo em consideração a sua baixa depuração renal, o rimegepant não foi avaliado como um substrato do OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, ou MATE2-K.

O rimegepant não é um inibidor da gp-P, BCRP, OAT1 ou MATE2-K em concentrações clinicamente relevantes. É um inibidor fraco do OATP1B1 e OAT3.

O rimegepant é um inibidor do OATP1B3, OCT2 e da MATE1. A administração concomitante de rimegepant com metformina, um substrato do transportador MATE1, não teve um impacto clinicamente significativo na farmacocinética da metformina nem na utilização da glucose. Não são esperadas quaisquer interações medicamentosas clínicas do rimegepant com o OATP1B3 ou OCT2, em concentrações clinicamente relevantes.

Linearidade/não linearidade

O rimegepant exibe aumentos da exposição superiores aos aumentos proporcionais à dose após a administração oral única, o que parece estar relacionando com um aumento da biodisponibilidade dependente da dose.

Idade, género, peso, raça, etnia

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do rimegepant com base na idade, género, raça/etnia, peso corporal, estado de enxaqueca ou genótipo da CYP2C9.

Compromisso renal

Num estudo clínico dedicado, que comparou a farmacocinética do rimegepant em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina estimada [CLcr] de 60-89 ml/min), moderado (CLcr de 30-59 ml/min) e grave (CLcr de 15-29 ml/min) com a de indivíduos normais (controlo saudável agrupado), observou-se um aumento de menos de 50% da exposição total do rimegepant após uma dose única de 75 mg. A AUC do rimegepant não ligado foi 2,57 vezes superior nos indivíduos com compromisso renal grave. VYDURA não foi estudado em doentes com doença renal em fase terminal (CLcr < 15 ml/min).

Compromisso hepático

Num estudo clínico dedicado que comparou a farmacocinética do rimegepant em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave com a de indivíduos normais (controlo saudável correspondente), a exposição do rimegepant (AUC não ligada) após uma dose única de 75 mg foi 3,89 vezes mais elevada nos indivíduos com compromisso grave (classe C de Child-Pugh). Não se observaram diferenças clinicamente significativas na exposição do rimegepant em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) e moderado (classe B de Child-Pugh) em comparação com indivíduos com uma função hepática normal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais do rimegepant para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, fototoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Os efeitos relacionados com o rimegepant em doses elevadas, em estudos de dose repetida, incluíram lipidose hepática em ratinhos e ratos, hemólise intravascular em ratos e macacos, e emese em macacos. Estes achados foram observados apenas com exposições consideradas suficientemente excessivas em relação à exposição máxima humana, indicando ter pouca relevância para a utilização clínica (≥ 12 vezes [ratinho] e ≥ 49 vezes [rato] para a lipidose hepática, ≥ 95 vezes [rato] ≥ 9 vezes [macaco] para a hemólise intravascular, e ≥ 37 vezes para a emese [macaco]).

Num estudo de fertilidade em ratos, os efeitos relacionados com o rimegepant foram detetados apenas com a dose elevada de 150 mg/kg/dia (diminuição da fertilidade e aumento da perda pré-implantação), a qual produziu toxicidade materna e exposições sistémicas ≥ 95 vezes a exposição humana máxima. A administração oral de rimegepant durante a organogénese resultou em efeitos fetais no rato, mas não

no coelho. Observou-se uma diminuição do peso corporal fetal e um aumento da incidência de alterações fetais no rato, apenas com a dose mais elevada de 300 mg/kg/dia, a qual produziu toxicidade fetal com exposições de, aproximadamente, 200 vezes a exposição humana máxima. Para além disso, o rimegepant não teve quaisquer efeitos no desenvolvimento pré e pós-natal no rato, com doses até 60 mg/kg/dia (≥ 24 vezes a exposição humana máxima) ou no crescimento, desenvolvimento ou desempenho reprodutivo dos ratos jovens, com doses até 45 mg/kg/dia (≥ 14 vezes a exposição humana máxima).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

gelatina
manitol (E421)
aroma de menta
sucralose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters em dose unitária feitos de cloreto de polivinil (PVC), poliamida orientada (OPA) e folha de alumínio e selados com uma folha de alumínio destacável.

Apresentações:

Dose unitária de 2 x 1 liofilizados orais.

Dose unitária de 8 x 1 liofilizados orais.

Dose unitária de 16 x 1 liofilizados orais.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
W12 HX57
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR / 75 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vydura 75 mg liofilizado oral
rimegepant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 x 1 liofilizados orais
8 x 1 liofilizados orais
16 x 1 liofilizados orais

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via oral.

Com as mãos secas, descole o revestimento de alumínio de um blister e retire cuidadosamente o liofilizado oral. **Não pressione o liofilizado oral através da folha de alumínio.** Coloque imediatamente por baixo da língua ou sobre a mesma, onde se irá dissolver em segundos. Não é necessário água ou outra bebida.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1645/001 (embalagem de 2)
EU/1/22/1645/002 (embalagem de 8)
EU/1/22/1645/003 (embalagem de 16)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

VYDURA 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS / 75 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vydura 75 mg liofilizado oral
rimegepant

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Destacar

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

VYDURA 75 mg liofilizado oral rimegepant

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é VYDURA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar VYDURA
3. Como tomar VYDURA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar VYDURA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é VYDURA e para que é utilizado

VYDURA contém a substância ativa rimegepant, que impede a atividade de uma substância no organismo chamada péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). As pessoas com enxaqueca poderão apresentar níveis elevados de CGRP. O rimegepant liga-se ao recetor do CGRP, reduzindo a capacidade do CGRP se ligar também ao recetor. Isto faz reduzir a atividade do CGRP e tem dois efeitos:

- 1) pode parar uma crise de enxaqueca ativa, e
- 2) pode diminuir o número de crises de enxaqueca que ocorrem quando tomado de forma preventiva.

VYDURA é utilizado para tratar e prevenir as crises de enxaqueca em adultos.

2. O que precisa de saber antes de tomar VYDURA

Não tome VYDURA

- se tem alergia ao rimegepant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar VYDURA, se qualquer uma das seguintes situações se aplicar a si:

- se tem problemas de fígado graves
- se tem uma função renal reduzida ou está a fazer diálise renal.

Durante o tratamento com VYDURA, pare de tomar este medicamento e informe o seu médico imediatamente:

- se tiver quaisquer sintomas de uma reação alérgica, p. ex., dificuldade em respirar ou uma erupção na pele grave. Estes sintomas podem ocorrer vários dias após a administração.

Crianças e adolescentes

VYDURA não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, dado ainda não ter sido estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e VYDURA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque alguns medicamentos poderão afetar a forma como VYDURA atua ou VYDURA poderá afetar o modo como outros medicamentos atuam.

A seguir encontra-se uma lista de exemplos de medicamentos que devem ser evitados enquanto estiver a tomar VYDURA:

- itraconazol e claritromicina (medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas ou bacterianas).
- ritonavir e efavirenz (medicamentos para tratar infeções pelo VIH).
- bosentano (um medicamento utilizado para tratar a tensão arterial alta).
- hipericão (um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão).
- fenobarbital (um medicamento utilizado para tratar a epilepsia).
- rifampicina (um medicamento utilizado para tratar a tuberculose).
- modafinil (um medicamento utilizado para tratar a narcolepsia).

Não tome VYDURA mais do que uma vez em cada 48 horas com:

- fluconazol e eritromicina (medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas ou bacterianas).
- diltiazem, quinidina e verapamil (medicamentos utilizados para tratar um ritmo cardíaco anómalo, dor no peito (angina) ou tensão arterial alta).
- ciclosporina (um medicamento utilizado para prevenir a rejeição de órgãos após um transplante de órgãos).

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. É preferível evitar a utilização de VYDURA durante a gravidez, uma vez que se desconhecem os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas.

Se está a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento. Deve decidir com o seu médico se irá utilizar VYDURA enquanto estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que VYDURA afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar VYDURA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

A dose recomendada para a prevenção da enxaqueca é um liofilizado oral (75 mg de rimegepant) dia sim, dia não.

A dose recomendada para o tratamento de uma crise de enxaqueca, assim que esta começar, é um liofilizado oral (75 mg de rimegepant) conforme necessário, não mais do que uma vez por dia.

A dose diária máxima é de um liofilizado oral (75 mg de rimegepant) por dia.

Como tomar este medicamento

VYDURA é para utilização por via oral.

O liofilizado oral pode ser tomado com ou sem alimentos ou água.

Instruções:



Abra com as mãos secas. Descole o revestimento de alumínio de um blister e retire cuidadosamente o liofilizado oral. **Não** pressione o liofilizado oral através da folha de alumínio.



Assim que o blister estiver aberto, retire o liofilizado oral e coloque-o na língua ou por baixo da mesma, onde se irá dissolver. Não é necessário água ou qualquer outro líquido.

Não conserve o liofilizado oral fora do blister para utilizações futuras.

Se tomar mais VYDURA do que deveria

Fale com o seu médico ou farmacêutico ou vá para o hospital imediatamente. Leve a caixa do medicamento e este folheto consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar VYDURA

Se tomar VYDURA para a prevenção da enxaqueca e se esquecer de uma dose, tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de utilizar VYDURA e contacte o seu médico imediatamente se tiver sinais de uma reação alérgica tal como uma erupção grave na pele ou falta de ar. As reações alérgicas com VYDURA são pouco frequentes (poderão afetar até 1 em 100 pessoas).

Um efeito indesejável frequente (poderá afetar até 1 em 10 pessoas) são as náuseas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar VYDURA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de VYDURA

- A substância ativa é o rimegepant. Cada liofilizado oral contém 75 mg de rimegepant (na forma de sulfato).
- Os outros componentes são: gelatina, manitol, aroma de menta e sucralose.

Qual o aspeto de VYDURA e conteúdo da embalagem

VYDURA 75 mg liofilizado oral é branco a esbranquiçado, redondo, e impresso com o símbolo .

Apresentações:

- 2 x 1 liofilizados orais em blisters destacáveis em dose unitária.
- 8 x 1 liofilizados orais em blisters destacáveis em dose unitária.
- 16 x 1 liofilizados orais em blisters destacáveis em dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
W12 HX57
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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 Α.Ε.
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 Unlimited Company
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

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

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

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.