



Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AQUIPTA® 10 mg Tabletten

AQUIPTA® 60 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AQUIPTA 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Atogepant.

AQUIPTA 60 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 60 mg Atogepant.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 60 mg Tablette enthält 31,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

AQUIPTA 10 mg Tabletten

Weiß bis weißliche, runde, bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von 6 mm und der Prägung „A“ und „10“ auf einer Seite.

AQUIPTA 60 mg Tabletten

Weiß bis weißliche, ovale, bikonvexe Tablette mit einer Größe von 16 mm x 9 mm und der Prägung „A60“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AQUIPTA wird angewendet zur:

- Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen
- Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die maximale Tagesdosis beträgt 60 mg Atogepant.

Zur Akutbehandlung von Migräne nach Bedarf beträgt die empfohlene Dosis 60 mg Atogepant.

Zur Migräneprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 60 mg Atogepant einmal täglich.

Die Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Versäumte Einnahme

Bei der Migräneprophylaxe ist eine versäumte Einnahme so schnell wie möglich nachzuholen. Wenn die Einnahme einen ganzen Tag lang versäumt wurde, ist die verpasste Dosis auszulassen und die nächste Dosis wie vorgesehen einzunehmen.

Dosisanpassungen

Die Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Arzneimittel sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.5).

Tabelle 1: Dosisanpassungen bei Wechselwirkungen

Dosisanpassungen	Empfohlene Dosis (einmal täglich)
Starke CYP3A4-Inhibitoren	10 mg
Starke OATP-Inhibitoren	10 mg

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Populationspharmakokinetische Modellierungen deuten auf keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Personen hin. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15–29 ml/min) und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD) (CrCl < 15 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Bei Patienten mit ESRD, die eine intermittierende Dialyse erhalten, ist AQUIPTA vorzugsweise nach der Dialyse einzunehmen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Atogepant ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atogepant bei Kindern und Jugendlichen (Alter < 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

AQUIPTA ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geteilt, zerdrückt oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (s. Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, Dyspnoe, Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht und Gesichtssödem, wurden unter der Anwendung von AQUIPTA berichtet (s. Abschnitt 4.8). Die meisten schwerwiegenden Reaktionen sind innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Anwendung aufgetreten; allerdings können einige Überempfindlichkeitsreaktionen erst Tage nach Anwendung auftreten. Patienten sollten vor Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion gewarnt werden. Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion setzen Sie AQUIPTA ab und leiten Sie eine adäquate Therapie ein.

Leberinsuffizienz

Die Anwendung von Atogepant wird bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

AQUIPTA 10 mg Tabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

AQUIPTA 60 mg Tabletten enthalten 31,5 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 1,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4-Inhibitoren

Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Ritonavir) können zu einer signifikanten Erhöhung der Exposition gegenüber Atogepant führen. Die gleichzeitige Anwendung von Atogepant und Itraconazol führte bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Erhöhung der Exposition gegenüber Atogepant ($C_{\max}$ um das 2,15-Fache und AUC um das 5,5-Fache) (siehe Abschnitt 4.2). Es sind keine klinisch signifikanten Veränderungen der Atogepant-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung schwacher oder mittelstarker CYP3A4-Inhibitoren zu erwarten.

Transporterinhhibitoren

Organo-Anion-Transporter-Polypeptide (OATP)-Inhibitoren (z. B. Rifampicin, Ciclosporin, Ritonavir) können zu einer signifikanten Erhöhung der Exposition gegenüber Atogepant führen. Die gleichzeitige Anwendung von Atogepant und einer Einzeldosis Rifampicin führte bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Erhöhung der Exposition gegenüber Atogepant ($C_{\max}$ um das 2,23-Fache und AUC um das 2,85-Fache) (siehe Abschnitt 4.2).

Häufig gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Atogepant und oralen Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten, Paracetamol, Naproxen, Sumatriptan, oder Ubrogapant führte nicht zu signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen für Atogepant oder die gleichzeitig angewendeten Arzneimittel. Die gleichzeitige Anwendung mit Famotidin oder Esomeprazol führte nicht zu klinisch relevanten Änderungen der Atogepant-Exposition.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Atogepant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Atogepant während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Pharmakokinetische Daten nach einmaliger Gabe zeigten einen minimalen Übergang von Atogepant in die Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Atogepant auf das gestillte Kind oder den Auswirkungen von Atogepant auf die Milchproduktion vor.

Die entwicklungs- und gesundheitsfördernden Wirkungen des Stillens sollten ebenso berücksichtigt werden, wie der klinische Bedarf der Mutter an Atogepant und die möglichen unerwünschten Wirkungen durch Atogepant oder durch die mütterliche Grunderkrankung auf das gestillte Kind.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Atogepant auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität unter einer Behandlung mit Atogepant (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Atogepant hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten kann es jedoch zu Somnolenz führen. Patienten sollten vor dem Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen vorsichtig sein, bis sie hinreichend sicher sind, dass Atogepant die Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit wurde bei 3 852 Patienten mit Migräne beurteilt, die im Rahmen von klinischen Studien mindestens eine Dosis Atogepant erhielten. Von diesen wurden 1 225 Patienten mindestens 6 Monate und 826 Patienten 12 Monate lang täglich zur Prophylaxe mit Atogepant behandelt. 895 Patienten erhielten über 24 Wochen bei Bedarf eine Behandlung für akute Migräneanfälle.

In 12-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studien zur Prophylaxe erhielten 678 Patienten mindestens eine Dosis Atogepant 60 mg einmal täglich und 663 Patienten erhielten Placebo. In der placebokontrollierten klinischen Studie zur Akutbehandlung von Migräne erhielten 1 195 Patienten mindestens eine Dosis Atogepant 60 mg und 1 177 Patienten erhielten Placebo; die Patienten erhielten sowohl Atogepant als auch Placebo zur Behandlung einer klar definierten Migräneattacke.

In placebokontrollierten Studien zur Prophylaxe waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit (9 %), Verstopfung (8 %) und Fatigue/Somnolenz (5 %). Die meisten Reaktionen waren leicht oder mäßig ausgeprägt. Die Nebenwirkung, die bei der Anwendung zur Prophylaxe am häufigsten zum Absetzen führte, war Übelkeit (0,4 %). Übelkeit (1,3 %) war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung bei der Akutbehandlung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet wurden, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die unter Atogepant festgestellt wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Akutbehandlung von Migräne		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
Untersuchungen	Gelegentlich	ALT/AST erhöht**
Prophylaxe von Migräne		
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie, Dyspnoe, Ausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Gesichtssödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Verstopfung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue/Somnolenz
Untersuchungen	Häufig	Gewichtsabnahme*
	Gelegentlich	ALT/AST erhöht**

* Definiert in klinischen Studien als Gewichtsabnahme von mindestens 7 % zu einem beliebigen Zeitpunkt.

** In klinischen Studien wurden Fälle von ALT/AST-Erhöhungen (definiert als $\geq 3 \times$ Obergrenze des Normalwerts) beobachtet, die zeitlich mit Atogepant assoziiert waren, einschließlich Fällen mit einer potenziell positiven Dechallenge-Anamnese, die innerhalb von 8 Wochen nach Absetzen des Arzneimittels abklangen. Die Häufigkeit erhöhter Leberenzyme war in den Behandlungsarmen mit Atogepant und Placebo jedoch vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde Atogepant als Einzeldosis bis zu 300 mg und als Mehrfachdosis bis zu 170 mg einmal täglich angewendet. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen bei niedrigeren Dosen, und es wurden keine spezifischen Toxizitäten festgestellt. Es gibt kein bekanntes Gegenmittel gegen Atogepant. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemein unterstützenden Maßnahmen bestehen, u. a. der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Status des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP)-Antagonisten, ATC-Code: N02CD07

Wirkmechanismus

Nicht-klinische Rezeptorbindungsstudien und *In-vitro*-Funktionsstudien weisen hinsichtlich der pharmakologischen Wirkungen von Atogepant auf die Beteiligung von mehr als einem Rezeptortyp hin. Atogepant zeigt Affinität zu mehreren Rezeptoren der Calcitonin-/CGRP-Rezeptorfamilie. Im Hinblick auf die klinisch relevante freie Plasmakonzentration von Atogepant ($C_{\max} > 20$ nM bei einer 60 mg Dosis) und der Tatsache, dass CGRP und Amylin-1-Rezeptoren als in die Pathophysiologie der Migräne involviert angesehen werden, könnten hemmende Wirkungen von Atogepant an diesen Rezeptoren (K_i -Wert 26 pM bzw. 2,4 nM) klinisch relevant sein. Der genaue Wirkmechanismus von Atogepant bei der Prophylaxe oder der Behandlung von Migräne ist noch nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Akutbehandlung von Migräne

Die Wirksamkeit von AQUIPTA zur Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (ECLIPSE) untersucht. In der 16-wöchigen verblindeten Behandlungsphase wurden 1 328 Teilnehmende randomisiert einer von 4 Sequenzgruppen zugewiesen; behandelt wurden 4 klar definierte Migräneattacken mit mittelstarker oder starker Kopfschmerzintensität entweder mit Atogepant 60 mg (3 Anfälle) oder Placebo (1 Anfall) in einer vorgegebenen Reihenfolge. Teilnehmende, die die verblindete Phase der Studie abgeschlossen hatten, behandelten bis zum Ende von Woche 24 nachfolgende Anfälle offen mit Atogepant 60 mg. Etwa 22 % der Teilnehmenden wendeten begleitend Arznei-

mittel zur Migräneprophylaxe (z. B. Topiramate, Amitriptylin, Propranolol) an. Eine Notfallmedikation war ab 2 Stunden nach Einnahme des Studienmedikaments erlaubt. Die Anwendung eines begleitenden Arzneimittels, das auf den CGRP-Weg wirkt, war weder zur Akutbehandlung noch zur Prophylaxe von Migräne gestattet.

Während der doppelblinden Studienphase behandelten 1 037 Teilnehmende 4 klar definierte Migräneattacken. Die mittlere Migränehäufigkeit betrug etwa 4 mittelschwere bis schwere Migräneanfälle pro Monat in den 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie.

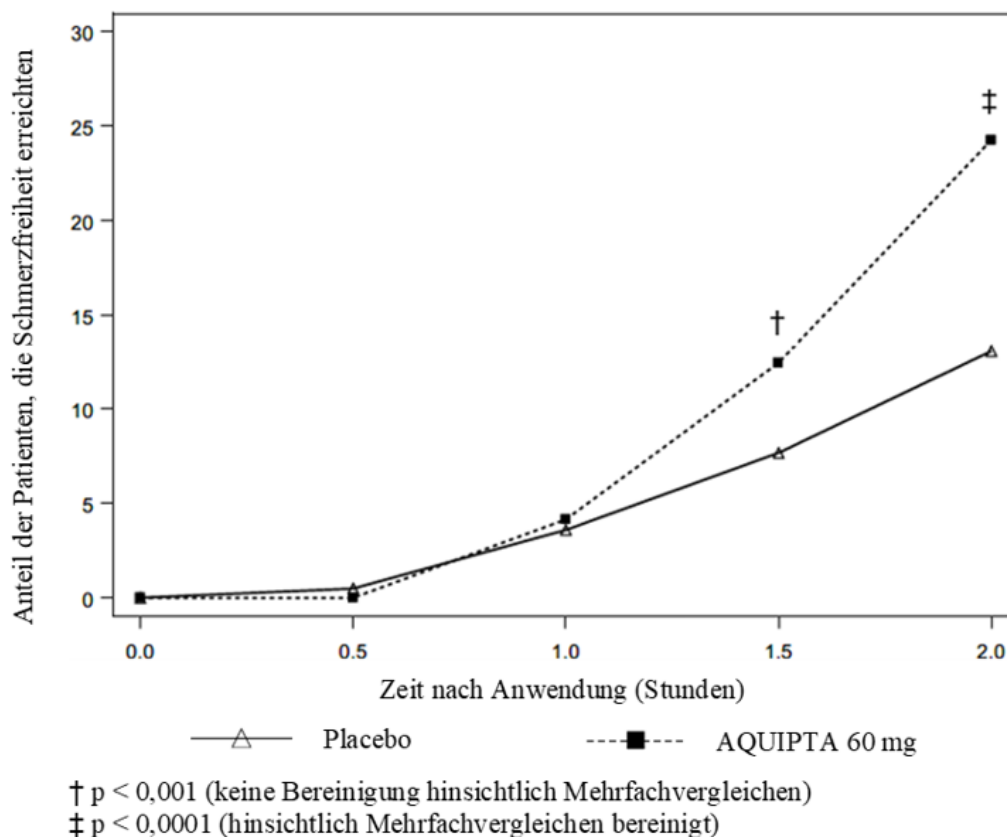
Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war Schmerzfreiheit (definiert als Verringerung der Kopfschmerzstärke von mittelschwer/schwer zu ohne Schmerz) nach 2 Stunden während Anfall 1 (Tabelle 3). Sekundäre Endpunkte umfassten das Fehlen des vom Patienten angegebenen belastendsten Symptoms nach 2 Stunden, Schmerzlinderung (definiert als Verringerung der Kopfschmerzstärke von mittelschwer/schwer zu leicht/kein Schmerz) nach 2 Stunden und anhaltende Schmerzfreiheit von 2 Stunden bis 48 Stunden. AQUIPTA zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung dieser Endpunkte im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus wurden statistisch signifikante Effekte für die sekundären Endpunkte der Anwendung einer Notfallmedikation innerhalb von 24 Stunden und der normalen Funktionsfähigkeit nach 2 Stunden nachgewiesen.

Tabelle 3: Wirksamkeitsendpunkte während Anfall 1 in ECLIPSE

	AQUIPTA 60 mg N = 602	Placebo N = 612
Schmerzfrei nach 2 Stunden		
% Responder	24,3	13,1
Odds-Ratio (95 %-CI)	2,36 (1,76; 3,15)	
p-Wert	< 0,0001 ^a	
Nichtvorhandensein des belastendsten Symptoms^b nach 2 Stunden		
% Responder	43,7	32,7
Odds-Ratio (95 %-CI)	1,77 (1,41; 2,24)	
p-Wert	< 0,0001 ^a	
Schmerzlinderung nach 2 Stunden		
% Responder	72,1	54,4
Odds-Ratio (95 %-CI)	2,35 (1,85; 2,98)	
p-Wert	< 0,0001 ^a	
Anhaltende Schmerzfreiheit von 2 bis 48 Stunden		
% Responder	16,6	5,7
Odds-Ratio (95 %-CI)	3,62 (2,43; 5,39)	
p-Wert	< 0,0001 ^a	
^a p-Werte bereinigt hinsichtlich Mehrfachvergleichen		
^b Vom Patienten angegeben als Übelkeit (31 %), Lichtempfindlichkeit (44 %) oder Geräuschempfindlichkeit (25 %)		

Eine größere Anzahl der mit AQUIPTA 60 mg behandelten Patienten erreichte, ab 1,5 Stunden während des ersten Anfalls, Schmerzfreiheit als Patienten, die Placebo erhielten (Abbildung 1). Atogepant zeigte auch eine klinisch bedeutsame und konsistente Wirkung: 26,3 % der Patienten erreichten bei mindestens 2 von 3 Migräneanfällen nach 2 Stunden Schmerzfreiheit.

Abbildung 1: Anteil der Patienten, die in ECLIPSE bei Anfall 1 innerhalb von 2 Stunden Schmerzfreiheit erreichten



Prophylaxe von Migräne

Atogepant wurde in zwei pivotalen Studien zur Prophylaxe von Migräne bewertet, sowohl bei chronischer als auch bei episodischer Migräne. In die Studie zur episodischen Migräne (ADVANCE) wurden Patienten aufgenommen, die die Kriterien der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (*International Classification of Headache Disorders*, ICHD) für die Diagnose einer Migräne mit oder ohne Aura erfüllten. In die Studie zur chronischen Migräne (PROGRESS) wurden Patienten aufgenommen, die auch die ICHD-Kriterien für chronische Migräne erfüllten. In beiden Studien waren Patienten ausgeschlossen, die innerhalb der 6 Monate vor dem Screening einen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke erlitten hatten.

Episodische Migräne

Atogepant wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie zur Prophylaxe episodischer Migräne (4 bis 14 Migränetage pro Monat) untersucht (ADVANCE). Patienten wurden zu AQUIPTA 60 mg (N = 235) oder Placebo (N = 223) einmal täglich über 12 Wochen randomisiert. Die Akutbehandlung von Kopfschmerzen (d. h. Triptane, Ergotamin-derivate, NSAR, Paracetamol und Opioide) war den Patienten nach Bedarf erlaubt. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit einem Einfluss auf den CGRP-Signalweg war weder für die akute noch für präventive Behandlung der Migräne erlaubt.

Insgesamt schlossen 88 % der Patienten die 12-wöchige doppelblinde Studienphase ab. Das mittlere Alter der Patienten betrug 42 Jahre (zwischen 18 und 73 Jahre); 4 % waren 65 Jahre oder älter, 89 % waren weiblich und 83 % waren weiß. Die durchschnittliche Migränehäufigkeit betrug zu Beginn der Studie etwa 8 Migränetage pro Monat und war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

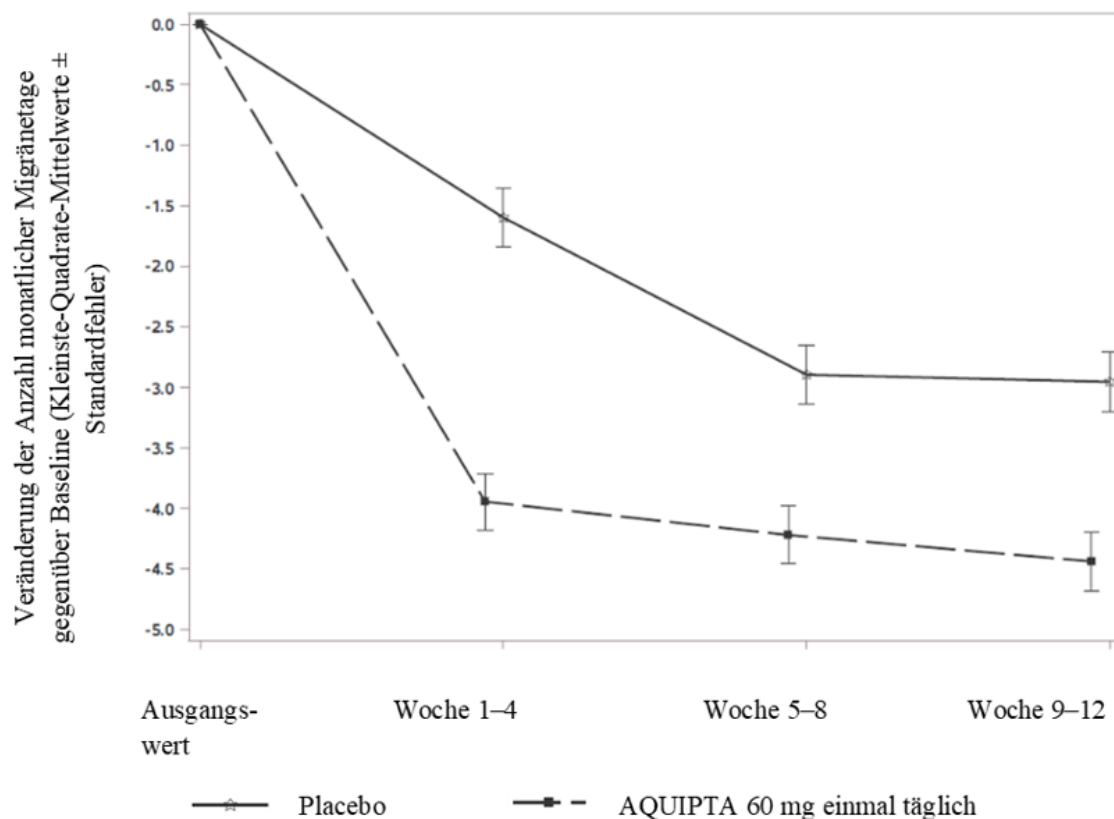
Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der mittleren monatlichen Migränetage (MMD) gegenüber dem Ausgangswert über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum. Zu den sekundären Endpunkten, die auf Multiplizität kontrolliert wurden, gehörten die Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Kopfschmerzstage gegenüber dem Ausgangswert, die Veränderung der durchschnittlichen Tage pro Monat mit Akutmedikation gegenüber dem Ausgangswert, der Anteil der Patienten, die eine mindestens 50%ige Verringerung der durchschnittlichen MMD (3-Monats-Durchschnitt) gegenüber dem Ausgangswert erreichten, sowie mehrere von den Patienten selbst angegebene Messwerte zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit. Die Behandlung mit AQUIPTA zeigte in ADVANCE im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Ergebnisse für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte, wie in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Wirksamkeitsendpunkte in ADVANCE

	AQUIPTA 60 mg N = 226	Placebo N = 216
Anzahl monatlicher Migränetage (MMD) über 12 Wochen		
Ausgangswert	7,8	7,5
Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-4,1	-2,5
Unterschied gegenüber Placebo	-1,7	
p-Wert	< 0,001	
Monatliche Kopfschmerzstage über 12 Wochen		
Ausgangswert	9,0	8,5
Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-4,2	-2,5
Unterschied gegenüber Placebo	-1,7	
p-Wert	< 0,001	
Monatliche Behandlungstage mit Akutmedikation über 12 Wochen		
Ausgangswert	6,9	6,5
Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-3,8	-2,3
Unterschied gegenüber Placebo	-1,4	
p-Wert	< 0,001	
≥ 50 % MMD-Responder über 12 Wochen		
Responder (%)	59	29
Odds-Ratio (95 %-CI)	3,55 (2,39; 5,28)	
p-Wert	< 0,001	

Abbildung 2 zeigt die mittlere Veränderung der MMD gegenüber dem Ausgangswert in ADVANCE. Patienten, die mit AQUIPTA 60 mg einmal täglich behandelt wurden, wiesen im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, während der 12-wöchigen Behandlungsphase eine größere mittlere Verringerung der MMD gegenüber dem Ausgangswert auf. Bei Patienten unter AQUIPTA 60 mg einmal täglich wurde im Vergleich zu Patienten unter Placebo innerhalb des ersten 4-Wochen-Intervalls eine signifikante Verringerung der mittleren Anzahl monatlicher Migränetage gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

Abbildung 2: Veränderung der Anzahl monatlicher Migränetage gegenüber dem Ausgangswert in ADVANCE



Langzeitwirksamkeit

In einer offenen Studie, in der 546 Patienten mit episodischer Migräne AQUIPTA 60 mg einmal täglich erhielten, wurde die Wirksamkeit bis zu 1 Jahr aufrechterhalten. 68,4 % (373/546) der Patienten schlossen die Behandlungsphase ab. Die Verringerung der mittleren Anzahl monatlicher Migränetage (Methode der kleinsten Quadrate) betrug im ersten Monat (Woche 1–4) -3,8 Tage und verbesserte sich im letzten Monat (Woche 49–52) auf eine mittlere Verringerung (Methode der kleinsten Quadrate) von -5,2 Tagen. In Woche 49–52 gaben etwa 84 %, 70 % bzw. 48 % der Patienten eine Reduktion der Anzahl monatlicher Migränetage um ≥ 50 %, ≥ 75 % bzw. 100 % an.

Patienten, bei denen zuvor 2 bis 4 Klassen oraler prophylaktischer Behandlungen versagt haben

In der ELEVATE-Studie wurden 315 erwachsene Patienten mit episodischer Migräne, bei denen zuvor 2 bis 4 Klassen oraler prophylaktischer Behandlungen (z. B. Topiramat, trizyklische Antidepressiva, Betablocker) aufgrund ihrer Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit versagt hatten, im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Atogepant 60 mg (N = 157) oder Placebo (N = 158) über 12 Wochen. Die Ergebnisse dieser Studie stimmten mit den Hauptergebnissen früherer Studien zur Wirksamkeit bei episodischer Migräne überein und waren statistisch signifikant für primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte, einschließlich mehrerer von Patienten selbst berichteter Messwerte zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit. Die Behandlung mit Atogepant führte zu einer Verringerung der mittleren MMD um 4,2 Tage im Vergleich zu 1,9 Tagen in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). 50,6 % (78/154) der Patienten in der Atogepant-Gruppe erreichten eine Reduktion der MMD um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit 18,1 % (28/155) in der Placebo-Gruppe (Odds-Ratio [95 %-CI]: 4,82 [2,85; 8,14], $p < 0,001$).

Chronische Migräne

Atogepant wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (PROGRESS) zur Prophylaxe von chronischer Migräne untersucht (15 oder mehr Kopfschmerztage pro Monat mit mindestens 8 Migränetagen). Patienten wurden zu AQUIPTA 60 mg (N = 262) oder Placebo (N = 259) einmal täglich über 12 Wochen randomisiert. Eine Untergruppe der Patienten (11 %) durfte gleichzeitig ein Arzneimittel zur Migräneprophylaxe (z. B. Amitriptylin, Propranolol, Topiramat) anwenden. Die Akutbehandlung von Kopfschmerzen bei Bedarf (d. h. Triptane, Ergotaminderivate, NSAR, Paracetamol und Opioide) war den Patienten erlaubt. Es wurden auch Patienten mit akutem Medikamentenübergebrauch und Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch eingeschlossen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit einem Einfluss auf den CGRP-Signalweg war weder für die akute noch für präventive Behandlung der Migräne erlaubt.

Insgesamt schlossen 463 Patienten (89 %) die 12-wöchige doppelblinde Studie ab. Das mittlere Alter der Patienten betrug 42 Jahre (zwischen 18 und 74); 3 % waren 65 Jahre oder älter, 87 % waren weiblich und 59 % waren weiß. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa 19 Migränetage pro Monat und war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der mittleren MMD gegenüber dem Ausgangswert über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum. Zu den sekundären Endpunkten, die auf Multiplizität kontrolliert wurden, gehörten die Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Kopfschmerztage gegenüber dem Ausgangswert, die Veränderung der durchschnittlichen Tage pro Monat mit Akutmedikation gegenüber dem Ausgangswert, der Anteil der Patienten, die eine mindestens 50%ige Verringerung der durchschnittlichen MMD (3-Monats-Durchschnitt) gegenüber dem Ausgangswert erreichten, sowie mehrere von den Patienten selbst angegebene Messwerte zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit. Die Behandlung mit AQUIPTA zeigte in PROGRESS im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Ergebnisse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte, wie in Tabelle 5 zusammengefasst.

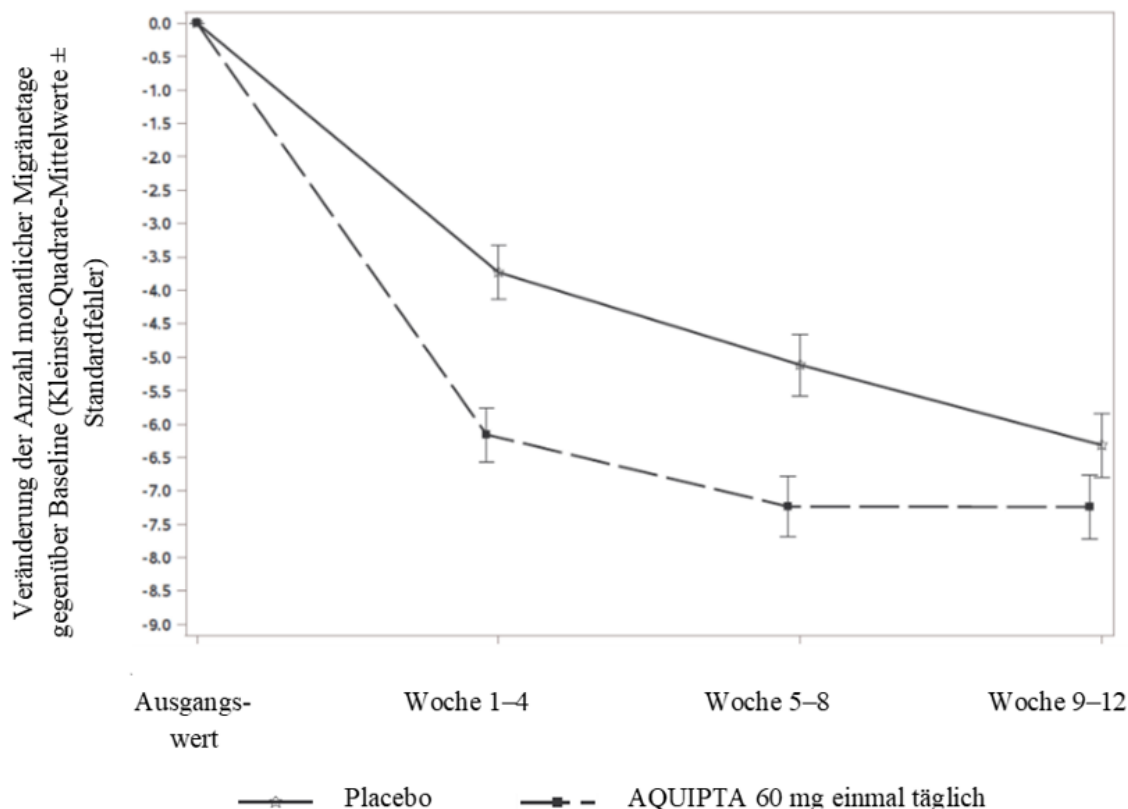
Tabelle 5: Wirksamkeitsendpunkte in PROGRESS

	AQUIPTA 60 mg N = 257	Placebo N = 249
Anzahl monatlicher Migränetage (MMD) über 12 Wochen		
Ausgangswert	19,2	19,0
Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-6,8	-5,1
Unterschied gegenüber Placebo	-1,7	
p-Wert	0,002	
Monatliche Kopfschmerztage über 12 Wochen		
Ausgangswert	21,5	21,4
Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-6,9	-5,2
Unterschied gegenüber Placebo	-1,7	
p-Wert	0,002	
Monatliche Behandlungstage mit Akutmedikation über 12 Wochen		
Ausgangswert	15,5	15,3
Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-6,2	-4,1
Unterschied gegenüber Placebo	-2,1	
p-Wert	0,002	
≥ 50 % MMD-Responder über 12 Wochen		
Responder (%)	40	27
Odds-Ratio (95 %-CI)	1,90 (1,29; 2,79)	

p-Wert	0,002	
--------	-------	--

Abbildung 3 zeigt die mittlere Veränderung der MMD gegenüber dem Ausgangswert in PROGRESS. Patienten, die mit AQUIPTA 60 mg einmal täglich behandelt wurden, wiesen im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, während der 12-wöchigen Behandlungsphase, eine größere mittlere Verringerung der MMD gegenüber dem Ausgangswert auf.

Abbildung 3: Veränderung der Anzahl monatlicher Migränetage gegenüber dem Ausgangswert in PROGRESS



Verträglichkeit und Wirksamkeit im Vergleich zu Topiramaten

In der TEMPLE-Studie wurden 540 erwachsene Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne randomisiert und erhielten während der doppelblinden Phase über 24 Wochen entweder Atogepant 60 mg einmal täglich (N = 273) oder Topiramaten 50 mg bis 100 mg täglich (N = 267), um Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit zu untersuchen. Atogepant zeigte überlegene Verträglichkeit im Vergleich zu Topiramaten basierend auf der Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Atogepant: 12,1 %, Topiramaten: 29,6 %; $p < 0,0001$; primärer Endpunkt). 64,1 % der Patienten in der Atogepant-Gruppe erreichten während der Monate 4 bis 6 der Studie eine Reduktion der MMD um mindestens 50 % verglichen mit 39,3 % in der Topiramaten-Gruppe ($p < 0,0001$).

Langzeitstudie

Die Wirksamkeit blieb in einer offenen, unkontrollierten Studie mit AQUIPTA 60 mg einmal täglich bis zu 3 Jahre lang erhalten. Die Studie umfasste 270 Patienten mit episodischer Migräne, die die ELEVATE-Studie abgeschlossen hatten, sowie 325 Patienten mit chronischer Migräne, die die PROGRESS-Studie abgeschlossen hatten. Insgesamt schlossen 63 % der Patienten die 3-jährige offene Behandlung ab und es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die Reduktion der durchschnittlichen Anzahl monatlicher Migränetage (MMD) gegenüber den Ausgangswerten der Einleitungsstudie blieb über den 156-wöchigen offenen Behandlungszeitraum, sowohl bei episodischer als auch bei chronischer Migräne, erhalten. Bei den Studienteilnehmern, die die 3-jährige Studie abgeschlossen haben, betrugen die Anteile der Patienten mit einem Ansprechen von ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 % Reduktion der MMD in den Wochen 153–156 bei Patienten mit episodischer Migräne 79,6 %, 61,7 % bzw. 35,8 % und bei Patienten mit chronischer Migräne 75,4 %, 52,5 % bzw. 20,3 %.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für AQUIPTA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Akutbehandlung und Prophylaxe von Migränekopfschmerzen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Atogepant resorbiert und erreicht nach etwa 1 bis 2 Stunden die maximale Plasmakonzentration. Nach einmal täglicher Dosierung zeigt Atogepant bis zu 170 mg (etwa das 3-Fache der höchsten empfohlenen Dosis) eine dosisabhängige Pharmakokinetik ohne Akkumulation.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Bei Einnahme von AQUIPTA zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit wurden AUC und $C_{\max}$ um ca. 18 % bzw. 22 % verringert, ohne Auswirkung auf die mediane Dauer bis zur maximalen Atogepant-Konzentration im Plasma. In klinischen Studien zur Wirksamkeit wurde AQUIPTA unabhängig von den Mahlzeiten angewendet.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Atogepant war im Bereich von 0,1 bis 10 μM nicht konzentrationsabhängig; der ungebundene Anteil von Atogepant betrug im Humanplasma etwa 4,7 %. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Atogepant (V_z/F) nach oraler Anwendung beträgt etwa 292 l.

Biotransformation

Atogepant wird hauptsächlich über Metabolisierung eliminiert, vorrangig durch CYP3A4. Die Muttersubstanz (Atogepant) und ein Glucuronidkonjugatmetabolit (M23) waren die häufigsten zirkulierenden Bestandteile im Humanplasma.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Atogepant mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, im *Steady State* führte bei gesunden Probanden zu einem signifikanten Rückgang der Exposition gegenüber Atogepant ($C_{\max}$ um 30 % und AUC um 60 %).

Die gleichzeitige Anwendung von Atogepant mit Topiramat, einem schwachen CYP3A4-Induktor, im *Steady State* führte bei gesunden Probanden zu einem Rückgang der Exposition gegenüber Atogepant ($C_{\max}$ um 24 % und AUC um 25 %).

In vitro ist Atogepant in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, MAO-A oder UGT1A1. Atogepant ist in klinisch relevanten Konzentrationen zudem kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Atogepant beträgt ca. 11 Stunden. Die mittlere scheinbare orale Clearance (CL/F) von Atogepant beträgt etwa 19 l/h. Nach einer einmaligen oralen Anwendung von 50 mg ^{14}C -Atogepant bei gesunden männlichen Studienteilnehmern wurden 42 % bzw. 5 % der Dosis als unverändertes Atogepant im Stuhl bzw. im Urin wiedergefunden.

Transporter

Atogepant ist ein Substrat von P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 und OAT1. Auf Basis einer klinischen Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem starken OATP-Inhibitor wird bei gleichzeitiger Anwendung starker OATP-Inhibitoren eine Dosisanpassung empfohlen. Atogepant ist kein Substrat von OAT3, OCT2 oder MATE1.

Atogepant ist in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, NTCP, BSEP, MRP3 oder MRP4. Atogepant ist ein schwacher Inhibitor von OATP1B1, OATP1B3, OCT1 und MATE1, es sind jedoch keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Der renale Eliminationsweg spielt bei der Clearance von Atogepant eine untergeordnete Rolle. Auf Basis einer populationspharmakokinetischen Analyse besteht kein signifikanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Atogepant bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz (CrCl 30–89 ml/min) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min). Da Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder terminaler Niereninsuffizienz (ESRD; $\text{CrCl} < 30$ ml/min) nicht untersucht wurden, wird für diese Patienten die Anwendung von Atogepant 10 mg empfohlen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit bereits bestehender leichter (Child-Pugh A), mittelschwerer (Child-Pugh B) oder schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) war die Gesamtexposition gegenüber Atogepant um 24 %, 15 % bzw. 38 % erhöht. Die ungebundene Atogepant-Exposition war jedoch bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz etwa 3-mal höher. Die Anwendung von AQUIPTA ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz zu vermeiden.

Übergang in die Muttermilch

In einer Studie mit 12 gesunden stillenden Frauen, denen eine einzelne orale Dosis von 60 mg Atogepant zwischen 1 bis 6 Monaten nach der Geburt verabreicht wurde, traten Spitzenwerte von Atogepant in der Muttermilch zwischen 1 bis 3 Stunden nach der Verabreichung auf. Die $C_{\max}$ und AUC von Atogepant in der Muttermilch waren im Vergleich zu denen im Plasma der Frauen um etwa 93 % deutlich niedriger. Die mittlere relative Säuglingsdosis betrug etwa 0,19 % (Bereich 0,06 bis 0,33 %) der gewichtsangepassten Dosis der Mutter mit einem mittleren Verhältnis von Milch zu Plasma von 0,08 (0,02 bis 0,10). Die kumulative Menge an Atogepant, die über 24 Stunden in die Muttermilch ausgeschieden wurde, war minimal und betrug weniger als 0,01 mg.

Andere besondere Patientengruppen

Auf Basis von populationspharmakokinetischen Analysen ist davon auszugehen, dass Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik ($C_{\max}$ und AUC) von Atogepant haben. Daher ist aufgrund dieser Faktoren keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ungeachtet der deutlichen artspezifischen Unterschiede in der CGRP-Rezeptor-Affinität von Atogepant lassen, basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Phototoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial, die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Beeinträchtigung der Fertilität

Die orale Anwendung von Atogepant bei männlichen und weiblichen Ratten vor und während der Fortpflanzungsphase und bei weiblichen Ratten bis Tag 7 der Trächtigkeit hatte keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder Reproduktionsleistung. Die Plasmaexposition (AUC) ist bei der maximal empfohlenen Humandosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) etwa 15-mal höher als beim Menschen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

Die orale Anwendung von Atogepant an trächtigen Ratten und Kaninchen während der Organogenese führte zu einem verringerten fetalen Körpergewicht und einer erhöhten Inzidenz von fetalen viszeralen und skelettalen Variationen bei Dosen, die mit einer minimalen maternalen Toxizität einhergingen. Bei der Dosis ohne unerwünschte Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung war die Plasmaexposition (AUC) etwa 4-mal höher bei Ratten und 3-mal höher bei Kaninchen als bei Menschen unter der MRHD von 60 mg/Tag.

Die orale Anwendung von Atogepant bei Ratten während der gesamten Trächtigkeit und Laktation resultierte in einer unbedenklichen, signifikanten Verringerung des Körpergewichts bei den Jungtieren, die bis ins Erwachsenenalter fortbestand. Die Plasmaexposition (AUC) bei Dosen, ohne Wirkungen auf die prä- und postnatale Entwicklung, war etwa 5-mal höher als die bei Menschen unter MRHD. Bei säugenden Ratten führte eine orale Verabreichung von Atogepant zu einer etwa 2-fach höheren Atogepant-Konzentration in der Milch als im mütterlichen Plasma.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Copovidon
Tocofersolan
Mannitol (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Natriumchlorid
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AQUIPTA 10 mg Tabletten

PVC/PE/PCTFE//Al-Blisterpackungen mit jeweils 7 Tabletten.
Packungen mit 7, 28 oder 98 Tabletten.

AQUIPTA 60 mg Tabletten

PVC/PE/PCTFE//Al-Blisterpackungen mit 2 Tabletten.
Packungen mit 2 Tabletten.

PVC/PE/PCTFE//Al-Blisterpackungen mit jeweils 7 Tabletten.
Packungen mit 7, 28 oder 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1750/001
EU/1/23/1750/002
EU/1/23/1750/003
EU/1/23/1750/004
EU/1/23/1750/005
EU/1/23/1750/006
EU/1/23/1750/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. August 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

LAB-10340