

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**QULIPTA**^{MC}

comprimés d'atogépant

Comprimés à 10 mg, à 30 mg et à 60 mg, voie orale

Antagoniste du récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP)

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec)
H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :
21 décembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 253186

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise.....	5
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières	7
7.1.1 Femmes enceintes	7
7.1.2 Femmes qui allaitent	7
7.1.3 Enfants	7
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	8
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	8
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	10

8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	11
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	12
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action.....	19
10.2	Pharmacodynamie	19
10.3	Pharmacocinétique	20
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	22
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	22
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
14	ÉTUDES CLINIQUES	23
14.1	Études cliniques par indication	23
	Migraine épisodique	23
	Résultats des études	25
15	MICROBIOLOGIE.....	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

QULIPTA (comprimés d'atogépan) est indiqué pour :

- la prévention de la migraine épisodique (moins de 15 jours de migraine par mois) chez les adultes.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de QULIPTA n'ont pas été étudiées chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Les études cliniques portant sur QULIPTA n'ont pas été menées chez un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus (N = 66) pour déterminer s'ils répondent au médicament de façon différente des patients plus jeunes. De façon générale, il faut faire preuve de prudence dans la détermination de la posologie chez un patient âgé, en entreprenant le traitement à la dose la plus faible de l'éventail posologique et en le poursuivant à la dose efficace la plus faible, compte tenu de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, ainsi que de maladies ou de pharmacothérapies concomitantes. Voir [7.1 Populations particulières](#) dans **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et [10.3 Pharmacocinétique](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

QULIPTA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'atogépan, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Il n'y a aucune mise en garde ou précaution importante à signaler au moment de l'autorisation.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- QULIPTA est offert en comprimés à 10 mg, à 30 mg et à 60 mg.
- Une modification de la posologie doit être envisagée si QULIPTA est administré en concomitance avec certains médicaments ou en présence d'une insuffisance hépatique ou rénale. Voir le Tableau 1.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La posologie recommandée est de 10 mg, de 30 mg ou de 60 mg administrés par voie orale 1 fois par jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 60 mg.

Tableau 1 – Modifications posologiques pour certaines populations particulières et en cas d'interaction médicamenteuse

Populations particulières / Interactions médicamenteuses	Dose quotidienne recommandée
Patients atteints d'une insuffisance hépatique. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques.	
Insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh)	Éviter l'emploi de QULIPTA
Insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh)	10, 30 ou 60 mg
Patients atteints d'une insuffisance rénale. Voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques.	
Insuffisance rénale grave et insuffisance rénale terminale (ClCr < 30 mL/min) seulement si les bienfaits du traitement par QULIPTA l'emportent sur les risques.	10 mg
Insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr de 30 à 89 mL/min)	10, 30 ou 60 mg
Médicament concomitant. Voir 9 Interactions médicamenteuses.	
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole, clarithromycine)	10 mg
Inhibiteurs modérés et faibles de la CYP3A4 (p. ex. ciprofloxacine, fluconazole, fluvoxamine, jus de pamplemousse, cimétidine, ésoméprazole)	10, 30 ou 60 mg
Inducteurs puissants et modérés de la CYP3A4 (p. ex. doses multiples de rifampine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis, éfavirenz, étravirine)	30 ou 60 mg
Inducteurs faibles de la CYP3A4 (p. ex. topiramate, armodafinil, rufinamide)	10, 30 ou 60 mg
Inhibiteurs des transporteurs OATP (p. ex. cyclosporine, dose unique de rifampine)	10 ou 30 mg

ClCr : clairance de la créatinine; CYP3A4 : isoenzyme 3A4 du cytochrome P450; OATP : *organic anion transporting polypeptides* (polypeptides transporteurs d'anions organiques).

4.4 Administration

QULIPTA est administré par voie orale 1 fois par jour **avec ou sans nourriture**.

4.5 Dose omise

Toute dose omise doit être prise dès que l'omission est constatée. Toutefois, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, il faut sauter la dose omise et prendre la dose suivante au moment prévu.

5 SURDOSAGE

Le traitement du surdosage par QULIPTA consiste à appliquer des mesures de soutien générales, notamment la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe aucun antidote particulier pour le traitement d'un surdosage par QULIPTA.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, contactez le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé / 10 mg, 30 mg et 60 mg / atogé pant	dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, mannitol, cellulose microcristalline, copolymère d'acétate de vinyle et de polyvinylpyrrolidone, chlorure de sodium, stéaryl fumarate de sodium et succinate de polyéthylène glycol de vitamine E

QULIPTA à 10 mg se présente sous la forme d'un comprimé biconvexe rond dont la couleur varie du blanc au blanc cassé et qui porte les inscriptions « A » et « 10 » gravées sur une des faces.

QULIPTA à 30 mg se présente sous la forme d'un comprimé biconvexe ovale dont la couleur varie du blanc au blanc cassé et qui porte l'inscription « A30 » gravée sur une des faces.

QULIPTA à 60 mg se présente sous la forme d'un comprimé biconvexe ovale dont la couleur varie du blanc au blanc cassé et qui porte l'inscription « A60 » gravée sur une des faces.

QULIPTA à 10 mg, à 30 mg et à 60 mg sont offerts en flacons de 30 comprimés et en plaquettes alvéolées de 4 comprimés (échantillon du médecin).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cancérogenèse et mutagenèse

Les études de toxicologie non clinique n'ont révélé aucun potentiel génotoxique ou cancérigène. Pour obtenir les données sur les animaux, voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cardiovasculaire

Voir [10.2 Pharmacodynamie](#).

Dépendance et tolérance

Aucune étude portant sur le risque de consommation abusive de QULIPTA n'a été menée chez l'humain. Voir [10.2 Pharmacodynamie](#).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

QULIPTA peut causer de la fatigue et de la somnolence chez certains patients. Il faut conseiller aux

patients d'éviter les tâches qui exigent de l'habileté (p. ex. conduire un véhicule, utiliser une machine) tant qu'ils ne seront pas raisonnablement certains que le traitement par QULIPTA ne leur cause aucun effet indésirable (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Fonction hépatique

L'atogépant étant principalement métabolisé dans le foie par oxydation, l'administration de ce médicament à des patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doit être évitée. Dans un petit nombre de cas observés au cours des études cliniques, une relation temporelle a été notée entre le traitement par l'atogépant et des élévations du taux de transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale. Dans de telles circonstances, la reprise du traitement n'est pas recommandée. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données satisfaisantes chez l'humain sur les risques pour le développement embryofœtal associés à l'utilisation de QULIPTA chez la femme enceinte. Dans les études menées chez l'animal, l'administration d'atogépant par voie orale durant l'organogenèse a causé des effets indésirables sur le développement des rats dont l'exposition au médicament, qui a été associée à une toxicité maternelle, était supérieure à celle observée en contexte clinique. QULIPTA ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que le bienfait attendu pour la mère l'emporte sur le risque possible pour le fœtus. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Registre des grossesses

Un registre sera mis en place pour recueillir de l'information sur l'effet de l'exposition à QULIPTA pendant la grossesse. De plus amples renseignements suivront.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe pas de données sur l'excrétion d'atogépant dans le lait maternel. Les effets de l'atogépant sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait sont inconnus. Chez des rates en lactation, l'administration d'atogépant par voie orale s'est traduite par des concentrations du médicament dans le lait environ 2 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques. L'atogépant pouvant être excrété dans le lait maternel, la prudence est de mise lorsque QULIPTA est administré à des femmes qui allaitent. Il faut prendre en considération, d'une part, les bienfaits potentiels du traitement chez la mère et, d'autre part, les risques pour l'enfant allaité. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

D'après la modélisation pharmacocinétique de population, il n'y aurait aucune différence cliniquement significative entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes pour ce qui est du comportement pharmacocinétique du médicament. Sur la base de ces observations, aucun ajustement posologique de QULIPTA n'est nécessaire chez les patients âgés. Cependant, les études cliniques portant sur QULIPTA n'ont pas été menées chez un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus (N = 66) pour déterminer s'ils répondent au médicament de façon différente des patients plus jeunes. De façon générale, il faut faire preuve de prudence dans la détermination de la posologie chez un patient âgé, en entreprenant le traitement à la dose la plus faible de l'éventail posologique. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En tout, 1 970 patients ont été exposés à QULIPTA après avoir reçu au moins 1 dose, ce qui représente 1 121 patients-années d'exposition. Parmi ceux-ci, 997 ont été exposés à QULIPTA 1 fois par jour pendant au moins 6 mois et 670 ont reçu QULIPTA pendant 12 mois.

Dans des études cliniques comparatives avec placebo groupées (études 1 et 2), 1 727 patients atteints de migraine épisodique ont reçu diverses doses de QULIPTA (N = 1 319) ou un placebo (N = 408). Dans ces études, 56,7 % des patients traités par QULIPTA et 53,4 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté des effets indésirables.

Dans les 2 études comparatives avec placebo, les effets indésirables fréquemment signalés (> 1 %) à la suite de l'administration de QULIPTA étaient la constipation, les nausées, la fatigue ou la somnolence et une diminution de l'appétit, et la plupart d'entre eux étaient d'intensité légère à modérée. Aucun effet indésirable grave n'a été associé à l'atogépan.

Dans ces études, 4,1 %, 3,4 % et 2,9 % des patients traités par l'atogépan à 10 mg, à 30 mg et à 60 mg, respectivement, ont abandonné l'étude (placebo : 2,7 %). Les effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement dans les groupes traités par QULIPTA dans les études comparatives avec placebo comprenaient la constipation (0,5 %), les nausées (0,5 %), la fatigue ou la somnolence (0,5 %), une élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALT) (0,2 %) et une diminution de l'appétit (0,2 %). L'effet indésirable le plus souvent à l'origine des abandons durant l'étude sur l'innocuité à long terme était les nausées (0,6 %). Les autres effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement dans le cadre de l'étude sur l'innocuité à long terme comprenaient la fatigue (0,4 %), les étourdissements (0,4 %), une éruption cutanée (0,4 %), la constipation (0,2 %), une augmentation du taux d'ALT (0,2 %) et une diminution de l'appétit (0,2 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Dans les études cliniques comparatives avec placebo d'une durée de 12 semaines (étude 1 et étude 2) menées chez 1 727 patients, environ 88 % des patients étaient des femmes, 80 % étaient de race blanche, 17 %, de race noire et 12 %, d'origine hispanique ou latino-américaine.

Dans les 2 études pivots, les effets indésirables suivants présentés dans le Tableau 3 ont été observés à une fréquence égale ou supérieure à 2 %.

Tableau 3 – Effets indésirables apparus en cours de traitement chez au moins 2 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement dans les études 1 et 2 comparatives avec placebo

	Placebo (N = 408) %	QULIPTA à 10 mg (N = 314) %	QULIPTA à 30 mg (N = 411) %	QULIPTA à 60 mg (N = 417) %
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	3	5	6	9
Constipation*	1	6	6	6
Diarrhée	1	1	1	2
Vomissements	2	1	< 1	2
Troubles généraux et atteintes au point d'administration				
Fatigue	2	1	2	3
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	6	5	7	5
Rhinopharyngite	3	2	5	5
Infection urinaire	3	2	5	3
Sinusite	1	3	1	2
Gastroentérite	1	1	2	2
Anomalies des résultats des examens				
Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase (CPK)	1	3	1	2
Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALT)	2	2	1	1
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase (AST)	2	1	1	1

	Placebo (N = 408) %	QULIPTA à 10 mg (N = 314) %	QULIPTA à 30 mg (N = 411) %	QULIPTA à 60 mg (N = 417) %
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	< 1	2	1	2
Troubles du système nerveux				
Somnolence	1	3	2	2

Le profil d'innocuité global dans l'étude ouverte d'une durée de 52 semaines portant sur l'innocuité à long terme correspondait au profil observé dans les études 1 et 2 comparatives avec placebo.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables signalés par moins de 2 % des patients dans les études cliniques comparatives sur QULIPTA menées auprès de patients adultes atteints de migraine épisodique, qui sont survenus chez plus de 2 patients de l'un ou l'autre des groupes traités par QULIPTA et à une fréquence 2 fois plus élevée que dans le groupe ayant reçu le placebo sont présentés ci-dessous. La relation de cause à effet avec QULIPTA n'a pas été établie dans tous les cas.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Troubles gastro-intestinaux : mal de dents, douleurs abdominales hautes, dyspepsie, intoxication alimentaire, reflux gastro-œsophagien

Troubles généraux et atteintes au point d'administration : douleurs thoraciques non cardiaques

Infections et infestations : infection virale des voies respiratoires supérieures, cellulite, gastroentérite virale, pharyngite à streptocoque

Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention : claquage musculaire, fracture du pied, lacération cutanée

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, douleurs cervicales, tendinite

Troubles du système nerveux : étourdissements, troubles mentaux

Troubles psychiatriques : insomnie, rêves anormaux, irritabilité

Troubles rénaux et urinaires : protéinurie

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit généralisé, dermatite de contact, prurit

Troubles vasculaires : hypertension

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

Fonction hépatique

L'atogépanant est principalement métabolisé dans le foie par oxydation. Dans les études cliniques, une proportion similaire de patients traités par l'atogépanant (1 %) et de patients ayant reçu le placebo (1,8 %) ont présenté des élévations du taux de transaminases atteignant 3 fois la limite supérieure de la normale. Cependant, il existait une relation temporelle entre le traitement par l'atogépanant et les élévations du taux de transaminases. Dans la majorité des cas, les patients présentaient un taux de transaminases initial normal, et aucun d'entre eux n'avait une hépatopathie préexistante. Les élévations du taux de transaminases étaient pour la plupart asymptomatiques, et les valeurs sont revenues à la normale de 2 à 9 semaines après l'arrêt du traitement par l'atogépanant. Aucun cas de lésion hépatique ni d'ictère n'a été signalé. Il faut éviter d'administrer l'atogépanant à des patients atteints d'une insuffisance hépatique grave. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique](#).

Appareil digestif

L'un des effets indésirables le plus souvent observés dans le cadre des études cliniques comparatives sur l'atogépanant était la constipation, qui a été signalée par 6 % (970/1 142) des patients ayant reçu le médicament (patients ayant reçu le placebo : 1 % [5/408]). La constipation a également entraîné l'abandon du traitement chez 0,5 % (6/1 142) des patients dans l'ensemble des groupes traités par l'atogépanant (patients du groupe placebo : 0 %). Ces effets n'étaient pas liés à la dose. Environ 4 % des patients avaient des antécédents de constipation. Dans l'étude de 52 semaines sur l'innocuité à long terme, la constipation a été signalée par 7 % (39/543) des patients traités par l'atogépanant à raison de 60 mg par jour, comparativement à 3 % (6/196) qui ont reçu les soins habituels. Un patient traité par l'atogépanant a abandonné l'étude. Aucun cas grave n'a été observé dans les études comparatives avec placebo ni dans l'étude sur l'innocuité à long terme. Une constipation grave a été constatée chez 2 patients (dont 1 patient qui présentait des antécédents de constipation), mais n'a pas entraîné l'abandon du traitement par l'atogépanant. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Diminution du poids corporel

Dans les études 1 et 2, les patients avaient un poids moyen de 83,6 kg et un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 30,34 kg/m². Dans ces études, une diminution du poids corporel moyenne liée à la dose a été observée chez les patients traités par QULIPTA à 30 mg (-0,40 kg) et à 60 mg (-0,81 kg). Chez les patients ayant reçu le placebo, le poids corporel moyen a augmenté de 0,32 kg au cours de ces études. La proportion de patients ayant présenté une diminution de poids d'au moins 7 % à un moment quelconque des études était de 2,8 % dans le groupe placebo, de 3,8 % dans le groupe traité par QULIPTA à 10 mg, de 3,2 % dans le groupe traité par QULIPTA à 30 mg et de 4,9 % dans le groupe traité par QULIPTA à 60 mg. Aucun patient des études 1 et 2 n'a cessé le traitement en raison d'une diminution de poids signalée comme effet indésirable.

Dans l'étude ouverte d'une durée de 52 semaines portant sur l'innocuité à long terme, les patients avaient un poids moyen de 83,9 kg et un IMC moyen de 30,55 kg/m². Dans cette étude, les patients traités par QULIPTA à 60 mg ont présenté une diminution moyenne du poids corporel de 1,42 kg, comparativement à ceux ayant reçu le traitement préventif standard contre la migraine administré par voie orale qui ont présenté une augmentation moyenne du poids corporel de 0,20 kg. La proportion de patients ayant présenté une diminution de poids d'au moins 7 % à un moment quelconque de l'étude

était de 14,7 % dans le groupe ayant reçu le traitement préventif standard contre la migraine administré par voie orale et de 24,1 % dans le groupe traité par QULIPTA à 60 mg. Une perte de poids maximale d'environ 1,7 kg a également été signalée aux mois 6 et 9. Dans cette étude, aucun patient n'a cessé le traitement dans le groupe recevant le traitement standard ni dans celui recevant l'atogépan, en raison d'une diminution ou d'une augmentation de poids signalée comme effet indésirable.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Sans objet.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'atogépan est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). L'atogépan est un substrat des transporteurs suivants : glycoprotéine P (P-gp), protéine de résistance du cancer du sein (*breast cancer resistance protein* ou BCRP), polypeptides transporteurs d'anions organiques (*organic anion transporting polypeptides* ou OATP) 1B1 et 1B3, et transporteur d'anions organiques (*organic anion transporter* ou OAT) 1. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et le Tableau 1 de la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

9.4 Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la CYP3A4

L'administration concomitante de QULIPTA à 60 mg et d'itraconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, a multiplié par 5,5 l'exposition à l'atogépan chez des sujets en bonne santé. Une dose maximale de 10 mg de QULIPTA est recommandée lorsque le médicament est administré en concomitance avec un inhibiteur puissant de la CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine). Les résultats d'une modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie (*physiologically based pharmacokinetic*, ou PBPK, *modeling*) portent à croire que l'administration concomitante de QULIPTA et d'un inhibiteur modéré de la CYP3A4 (p. ex. ciprofloxacine, fluconazole, fluvoxamine, jus de pamplemousse) augmente de 1,7 fois l'exposition à l'atogépan. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque QULIPTA est administré de façon concomitante avec un inhibiteur modéré ou faible de la CYP3A4 (p. ex. cimétidine, ésoméprazole). Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et le Tableau 1.

Inducteurs de la CYP3A4

L'administration concomitante de QULIPTA et de **doses multiples de 600 mg** de rifampine, un inducteur puissant de la CYP3A4, a entraîné une diminution significative de l'exposition à l'atogépan chez des sujets en bonne santé. QULIPTA à 30 mg ou à 60 mg est recommandé lorsque le médicament est administré de façon concomitante avec un inducteur puissant ou modéré de la CYP3A4 (p. ex. rifampine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis [herbe de Saint-Jean], éfavirenz, étravirine). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque QULIPTA est administré de façon concomitante avec un inducteur faible de la CYP3A4 (p. ex. topiramate). Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et le Tableau 1.

Inhibiteurs des transporteurs OATP

Les doses uniques de rifampine agissent sur le comportement pharmacocinétique de l'atogépanit principalement en inhibant les transporteurs OATP. Dans une étude des interactions médicamenteuses menée chez des sujets adultes en bonne santé, l'administration concomitante de QULIPTA et d'une **dose unique de 600 mg** de rifampine a multiplié respectivement par 2 et par 3 la concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) de l'atogépanit. Lorsque QULIPTA est administré de façon concomitante avec un inhibiteur des transporteurs OATP (p. ex. cyclosporine), la dose quotidienne recommandée de QULIPTA est de 30 mg. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et le Tableau 1.

Effet potentiel d'autres médicaments sur l'exposition à l'atogépanit

Tableau 4 – Résumé des effets potentiels des médicaments concomitants sur l'exposition à l'atogépanit

Médicament concomitant	Référence	Schéma posologique Commentaire clinique		Effet sur le comportement pharmacocinétique de l'atogépanit		Recommandation
		Médicament concomitant	Atogépanit	C_{max}	ASC	
Itraconazole (inhibiteur puissant de la CYP3A4)	EC	200 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours	Dose unique de 60 mg	Multipliée par 2,15	Multipliée par 5,5	Administrer une dose maximale de 10 mg d'atogépanit.
Inhibiteurs modérés de la CYP3A4	Modélisation PBPK ^a	400 mg de fluconazole le jour 1, 200 mg 1 f.p.j. les jours 2 à 10	Dose unique de 60 mg	Multipliée par 1,21	Multipliée par 1,68	Aucun ajustement de la dose d'atogépanit n'est prévu.
Faibles inhibiteurs de la CYP3A4	Modélisation PBPK ^a	400 mg de cimétidine 2 f.p.j. pendant 10 jours	Dose unique de 60 mg	Aucun changement	Aucun changement	Aucun ajustement de la dose d'atogépanit n'est prévu.
Rifampine (inducteur puissant de la CYP3A4)	EC	(Doses multiples) 600 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours	Dose unique de 60 mg	Diminuée de 30 %	Diminuée de 60 %	Administrer une dose de 30 mg ou de 60 mg d'atogépanit. Voir le texte du paragraphe intitulé <i>Inhibiteurs des transporteurs OATP</i> précédant le Tableau 4.

Médicament concomitant	Référence	Schéma posologique Commentaire clinique		Effet sur le comportement pharmacocinétique de l'atogépan		Recommandation
		Médicament concomitant	Atogépan	C _{max}	ASC	
Rifampine (inhibiteur puissant des transporteurs OATP)	EC	(Dose unique) 600 mg	Dose unique de 60 mg	Multipliée par 2,23	Multipliée par 2,85	Administrer une dose maximale de 30 mg d'atogépan. Voir le texte du paragraphe intitulé <i>Inhibiteurs des transporteurs OATP</i> précédant le Tableau 4.
Quinidine (inhibiteur de la P-gp) N'est pas actuellement commercialisé au Canada	EC	324 mg de gluconate de quinidine 2 f.p.j. pendant 1 jour, 648 mg 2 f.p.j. pendant 4 jours	Dose unique de 60 mg	Augmentée de 4 %	Augmentée de 26 %	Aucun ajustement de la dose d'atogépan n'est nécessaire. Voir la section 9.2 .
Inhibiteurs de la BCRP	Modélisation PBPK ^a	Sans objet	Dose unique de 60 mg	Multipliée par 1,29	Multipliée par 1,18	Aucun ajustement de la dose d'atogépan n'est prévu.
Famotidine	EC	2 fois 20 mg de famotidine	Dose unique de 60 mg	Diminuée de 49 %	Diminuée de 21 %	Aucun ajustement de la dose d'atogépan n'est nécessaire.
Ésoméprazole	EC	40 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours	Dose unique de 60 mg	Diminuée de 23 %	Diminuée de 8 %	Aucun ajustement de la dose d'atogépan n'est nécessaire.
Acétaminophène	EC	Dose unique de 1 000 mg	Dose unique de 60 mg	Aucun changement	Augmentée de 13 %	Aucun ajustement de la dose d'atogépan n'est nécessaire.
Naproxène	EC	Dose unique de 500 mg	Dose unique de 60 mg	Aucun changement	Diminuée de 1 %	Aucun ajustement de la dose d'atogépan n'est nécessaire.

Médicament concomitant	Référence	Schéma posologique Commentaire clinique		Effet sur le comportement pharmacocinétique de l'atogépan		Recommandation
		Médicament concomitant	Atogépan	C _{max}	ASC	
Sumatriptan	EC	Dose unique de 100 mg	Dose unique de 60 mg	Diminuée de 22 %	Diminuée de 5 %	Aucun ajustement de la dose d'atogépan n'est nécessaire.
Ubrogépan (un autre antagoniste du récepteur du CGRP)	EC	100 mg le jour 1, puis tous les 3 jours du jour 7 au jour 28	60 mg 1 f.p.j. du jour 2 au jour 28	Aucun changement	Aucun changement	Le traitement par l'atogépan en association avec l'ubrogépan a entraîné une augmentation du nombre de cas de constipation signalés. L'administration concomitante des 2 médicaments n'est pas recommandée.
Inhibiteurs d'autres isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19)	In vitro ^a	Non disponible	Non disponible	On ne s'attend pas à ce que les inhibiteurs de la CYP1A2, de la CYP2D6, de la CYP2C9 et de la CYP2C19 modifient de façon significative la métabolisation de l'atogépan.		Aucun ajustement de la dose d'atogépan n'est prévu.

Médicament concomitant	Référence	Schéma posologique Commentaire clinique		Effet sur le comportement pharmacocinétique de l'atogépan		Recommandation
		Médicament concomitant	Atogépan	C _{max}	ASC	
Inhibiteurs des transporteurs (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ou MATE1)	In vitro ^a	Non disponible	Non disponible	L'atogépan est un substrat de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et l'OAT1, et les inhibiteurs de ces transporteurs peuvent augmenter l'exposition à l'atogépan. L'atogépan ne s'est pas révélé être un substrat de l'OAT3, de l'OCT2 ou du MATE1.		Dose maximale de 30 mg lorsque l'atogépan est administré en concomitance avec un inhibiteur puissant des transporteurs OATP. Aucun ajustement de la dose n'est prévu lorsque l'atogépan est administré avec d'autres inhibiteurs de transporteurs. Voir le texte du paragraphe intitulé <i>Inhibiteurs des transporteurs OATP</i> précédant le Tableau 4.

Légende : EC = étude clinique; PBPK = *physiologically based pharmacokinetic* (pharmacocinétique fondée sur la physiologie); 1 f.p.j. = 1 fois par jour; 2 f.p.j. = 2 fois par jour; ASC = aire sous la courbe; BCRP = *breast cancer resistance protein* (protéine de résistance du cancer du sein); C_{max} = concentration maximale; CYP3A4 = isoenzyme 3A4 du cytochrome P450; MATE = *multidrug and toxin extrusion transporter* (transporteur favorisant l'extrusion des médicaments et des toxines); OAT = *organic anion transporter* (transporteur d'anions organiques); OATP = *organic anion transporting polypeptide* (polypeptide transporteur d'anions organiques); OCT = *organic cation transporter* (transporteur de cations organiques); P-gp = glycoprotéine P.

^a Étant donné qu'aucune étude clinique sur les interactions médicament-médicament n'a été réalisée, sauf avec la P-gp et les transporteurs OATP (voir le Tableau 4 ci-dessus), la prudence est de mise (p. ex. surveillance des effets indésirables).

Tableau 5 – Résumé des effets potentiels de l’atogépant sur l’exposition aux médicaments concomitants

Médicament concomitant	Référence	Schéma posologique Commentaire clinique		Effet sur le comportement pharmacocinétique du médicament concomitant		Recommandation
		Médicament concomitant	Atogépant	C _{max}	ASC	
Éthinylœstradiol	EC	Dose unique de 0,03 mg	60 mg d’atogépant 1 f.p.j. pendant 17 jours	Diminuée de 10 %	Aucun changement	Aucun ajustement de la dose d’éthinylœstradiol n’est nécessaire.
Lévonorgestrel	EC	Dose unique de 0,15 mg	60 mg d’atogépant 1 f.p.j. pendant 17 jours	Augmentée de 9 %	Augmentée de 19 %	Aucun ajustement de la dose de lévonorgestrel n’est nécessaire.
Acétaminophène	EC	Dose unique de 1 000 mg	Dose unique de 60 mg	Diminuée de 11 %	Diminuée de 6 %	Aucun ajustement de la dose d’acétaminophène n’est nécessaire.
Naproxène	EC	Dose unique de 500 mg	Dose unique de 60 mg	Diminuée de 6 %	Diminuée de 2 %	Aucun ajustement de la dose de naproxène n’est nécessaire.
Sumatriptan	EC	Dose unique de 100 mg	Dose unique de 60 mg	Diminuée de 5 %	Augmentée de 2 %	Aucun ajustement de la dose de sumatriptan n’est nécessaire.
Ubrogépant	EC	100 mg le jour 1, puis tous les 3 jours du jour 7 au jour 28	60 mg 1 f.p.j. du jour 2 au jour 28	Augmentée de 26 %	Augmentée de 19 %	Le traitement par l’atogépant en association avec l’ubrogépant a entraîné une augmentation du nombre de cas de constipation signalés. L’administration concomitante des 2 médicaments n’est pas recommandée.

Médicament concomitant	Référence	Schéma posologique Commentaire clinique		Effet sur le comportement pharmacocinétique du médicament concomitant		Recommandation
		Médicament concomitant	Atogéant	C _{max}	ASC	
(Induction de l'activité des) isoenzymes du cytochrome P450 (CYP)	In vitro ^a	Non disponible	Non disponible	L'atogéant n'a pas induit de façon importante l'activité de la CYP2B6 ou de la CYP1A2. Bien que l'atogéant ait induit l'activité de la CYP3A4, on ne s'attend pas à ce qu'il ait d'effet cliniquement significatif sur le comportement pharmacocinétique des substrats de la CYP3A4.		Aucun ajustement de la dose du substrat de l'isoenzyme du CYP administré de façon concomitante n'est prévu.
(Inhibition de l'activité des) isoenzymes du CYP, de la MAO-A et de l'UGT1A1	In vitro ^a	Non disponible	Non disponible	L'atogéant n'a pas inhibé directement l'activité des isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 et n'a que faiblement inhibé l'activité des isoenzymes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP2C19. L'atogéant n'est pas un inhibiteur puissant de la MAO-A ou de l'UGT1A1.		Aucun ajustement de la dose du substrat de l'isoenzyme du CYP, de la MAO-A ou de l'UGT1A1 administré de façon concomitante n'est prévu.
(Inhibition de l'activité des) transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et MATE1	In vitro ^a	Non disponible	Non disponible	L'atogéant a inhibé l'activité des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et MATE1, mais on ne s'attend pas à ce qu'il interagisse de manière importante avec les médicaments concomitants qui sont des substrats.		Aucun ajustement de la dose du substrat de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OCT1 ou du MATE1 administré de façon concomitante n'est prévu.

Médicament concomitant	Référence	Schéma posologique Commentaire clinique		Effet sur le comportement pharmacocinétique du médicament concomitant		Recommandation
		Médicament concomitant	Atogé pant	C _{max}	ASC	
(Inhibition de l'activité des transporteurs d'efflux P-gp, BCRP, BSEP et MRP)	In vitro ^a	Non disponible	Non disponible	L'atogé pant n'inhibe pas de façon importante l'activité de la P-gp, de la BCRP, de la BSEP ou des MRP.		Aucun ajustement de la dose du substrat de la P-gp, de la BCRP, de la BSEP ou des MRP administré de façon concomitante n'est prévu.

Légende : EC = étude clinique; 1 f.p.j. = 1 fois par jour; ASC = aire sous la courbe; BCRP = *breast cancer resistance protein* (protéine de résistance du cancer du sein); BSEP = *biliary salt export pump* (pompe d'exportation des sels biliaires); C_{max} = concentration maximale; MAO-A = monoamine-oxydase de type A; MATE = *multidrug and toxin extrusion transporter* (transporteur favorisant l'extrusion des médicaments et des toxines); MRP = *multidrug resistance proteins* (protéines associées à la multirésistance aux médicaments); OATP = *organic anion transporting polypeptide* (polypeptide transporteur d'anions organiques); OCT = *organic cation transporter* (transporteur de cations organiques); P-gp = glycoprotéine P; UGT1A1 = uridine glucuronosyltransférase 1A1.

^a Étant donné qu'aucune étude clinique sur les interactions médicament-médicament n'a été réalisée, la prudence est de mise (p. ex. surveillance des effets indésirables).

9.5 Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur modéré de la CYP3A4 et peut augmenter l'exposition à l'atogé pant. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été étudiés.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'atogé pant est un antagoniste sélectif du récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene-related peptide* ou CGRP); il s'agit d'une petite molécule administrée par voie orale qui bloque la liaison du CGRP à son récepteur. Le CGRP est un neuropeptide qui jouerait un rôle dans la physiopathologie de la migraine.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude d'évaluation par électrocardiogramme (ECG), croisée, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo et traitement actif, à 3 périodes menée chez des sujets en bonne santé (N = 60), une dose supratherapeutique unique de 300 mg d'atogé pant (5 fois la dose quotidienne

maximale recommandée) n'a eu aucun effet notable sur l'intervalle QTcF, la durée du complexe QRS ou l'intervalle PR.

Risque de dépendance

Le risque de dépendance à l'atogépanant n'a pas été étudié chez l'humain. Dans une étude d'auto-administration menée chez des rats mâles, l'atogépanant n'a eu aucun effet renforçateur à la dose la plus élevée ayant été testée (C_{max} 0,7 fois celle atteinte à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH]). Dans le cadre d'une étude de dépendance physique, aucun nouveau comportement n'a été observé chez les rats mâles après la fin d'une période d'administration répétée de 28 jours.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration de QULIPTA par voie orale, l'atogépanant est rapidement absorbé; les concentrations plasmatiques atteignent plus de 14 nanomolaires (nM) (concentration efficace à 90 % [CE₉₀] fondée sur un modèle de vasodilatation dermique induite par la capsaïcine) en moins de 0,5 heure, et le temps médian avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale observée (T_{max}) varie de 1 à 2 heures. Le comportement pharmacocinétique de l'atogépanant administré en une dose unique allant jusqu'à 300 mg est proportionnel à la dose, et peu ou pas d'accumulation est observée lorsque le médicament est administré 1 fois par jour.

Effet des aliments

Lorsque QULIPTA a été administré avec un repas riche en matières grasses, l'ASC et la C_{max} ont diminué d'environ 18 % et 22 %, respectivement, ce qui n'a eu aucun effet sur le T_{max} médian de l'atogépanant. Dans les études sur l'efficacité clinique, QULIPTA a été administré sans égard aux aliments.

Distribution

La liaison de l'atogépanant aux protéines plasmatiques n'était pas fonction de la concentration dans la plage de 0,1 à 10 micromoles; la fraction non liée de l'atogépanant était de 4,7 % dans le plasma humain. Après l'administration par voie orale, le volume de distribution apparent (V_z/F) moyen de l'atogépanant est d'environ 292 L.

Métabolisme

L'atogépanant est éliminé surtout par métabolisation, catalysée principalement par l'isoenzyme CYP3A4. La molécule mère (l'atogépanant) et un métabolite caractérisé provisoirement comme étant le métabolite M23, un glucuroconjugué méthylé et désoxygéné de l'atogépanant (métabolite ayant une courte durée de vie qui représente environ 15 % de l'exposition à la radioactivité), étaient les principaux composants circulants dans le plasma humain. Le métabolite M23 est un glucuroconjugué peu susceptible de présenter une activité pharmacologique. Il se retrouve dans le plasma humain en faibles concentrations qui sont inférieures au seuil à partir duquel il faut s'inquiéter de possibles interactions médicament-médicament.

Élimination

La demi-vie d'élimination de l'atogépanant est d'environ 11 heures. La clairance apparente (CL/F) moyenne de l'atogépanant après son administration par voie orale à des volontaires en bonne santé et à des patients atteints de migraine épisodique était d'environ 19 L/h et 17,4 L/h, respectivement. L'atogépanant est excrété principalement par la voie biliaire/fécale, tandis que la voie rénale constitue une voie d'élimination secondaire. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 50 mg d'atogépanant marqué au carbone 14 (¹⁴C) à des sujets masculins en bonne santé, 42 % de la dose s'est

retrouvée sous forme inchangée dans les fèces, et 5 %, dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe, la race et le poids corporel n'ont aucun effet significatif sur le comportement pharmacocinétique (C_{max} et ASC) de l'atogépanit. Par conséquent, ces facteurs ne justifient aucun ajustement posologique.

- **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de QULIPTA n'ont pas été étudiées chez les enfants.

- **Personnes âgées**

Les études cliniques sur QULIPTA ont été menées chez seulement 66 personnes âgées, un nombre insuffisant pour permettre d'établir si leur réponse au médicament diffère de celle observée chez les patients plus jeunes. D'après la modélisation pharmacocinétique de population, il n'y aurait aucune différence cliniquement significative entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes pour ce qui est du comportement pharmacocinétique du médicament. De façon générale, il faut faire preuve de prudence dans la détermination de la dose chez les patients âgés; il convient de commencer par la plus faible dose de l'éventail posologique et de poursuivre le traitement à la dose efficace la plus faible. Voir [1.2 Personnes âgées](#).

- **Insuffisance hépatique**

Une augmentation de l'exposition à l'atogépanit a été constatée chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante; cette augmentation était de 24 % lorsque l'atteinte était légère (classe A de Child-Pugh), de 15 % lorsqu'elle était modérée (classe B de Child-Pugh) et de 38 % lorsqu'elle était grave (classe C de Child-Pugh). Aucun ajustement posologique de QULIPTA n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. QULIPTA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

- **Insuffisance rénale**

Une analyse pharmacocinétique de population fondée sur les données groupées d'études cliniques a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale. Le comportement pharmacocinétique de l'atogépanit était similaire chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [ClCr] > 90 mL/min) et chez ceux atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr de 60 à 89 mL/min) ou modérée (ClCr de 30 à 59 mL/min). Les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr de 15 à 29 mL/min) ou terminale (ClCr < 15 mL/min) n'ont fait l'objet d'aucune étude. Un modèle pharmacocinétique fondé sur la physiologie a prédit que l'exposition à l'atogépanit augmenterait de 2,3 fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Selon les renseignements relatifs à l'absorption, à la distribution, au métabolisme et à l'élimination, l'exposition à l'atogépanit ne risque pas d'augmenter de plus de 6 fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Par conséquent, la dose quotidienne maximale d'atogépanit recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale est de 10 mg. Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse intermittente devraient prendre QULIPTA après la dialyse. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder entre 15 et 30 °C.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de particularités relatives à la manipulation du produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

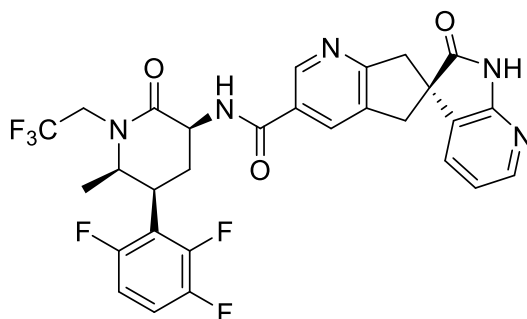
Dénomination commune : atogépant

Nom chimique : (3'S)-N-[(3S,5S,6R)-6-méthyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-5-(2,3,6-trifluorophényl)pipéridine-3-yl]-2'-oxo-1',2',5,7-tétrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-3-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire :

C₂₉H₂₃F₆N₅O₃ et poids moléculaire de 603,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'atogépant (sous forme d'atogépant monohydraté) est une poudre dont la couleur varie du blanc au blanc cassé. Il est très soluble dans l'éthanol, soluble dans le méthanol, modérément soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans l'acétonitrile et pratiquement insoluble dans l'eau.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Migraine épisodique

L'efficacité de QULIPTA pour le traitement préventif de la migraine épisodique chez les adultes a été démontrée dans 2 études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo (étude 1 et étude 2). Les études ont été menées chez des patients qui avaient des antécédents de migraine avec ou sans aura depuis au moins 1 ans, d'après la troisième édition des critères diagnostiques de la Classification internationale des céphalées (*International Classification of Headache Disorders* ou ICHD-3). Dans les 2 études, les patients étaient autorisés à recourir, au besoin, à un médicament pour le traitement des crises de migraine (c.-à-d. triptans, dérivés de l'ergotamine, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], acétaminophène et opioïdes). Étaient exclus des études les patients qui présentaient une hépatopathie cliniquement importante au moment de la sélection ou qui avaient subi un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédant la sélection.

Dans le cadre de l'étude 1, en tout 910 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1:1 après une période initiale de 28 jours pour recevoir QULIPTA à 10 mg (N = 222), QULIPTA à 30 mg (N = 230), QULIPTA à 60 mg (N = 235) ou un placebo (N = 223) 1 fois par jour pendant 12 semaines. Dans le cadre de l'étude 2, en tout 652 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:2:2:2 après une période initiale de 28 jours pour recevoir QULIPTA à 10 mg (N = 94), QULIPTA à 30 mg (N = 185), QULIPTA à 60 mg (N = 187) ou un placebo (N = 186) 1 fois par jour pendant 12 semaines.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité de l'étude 1 était la variation du nombre moyen de jours de migraine par mois pendant la période de traitement de 12 semaines par rapport au début de l'étude. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la variation du nombre moyen de jours de céphalée par mois par rapport au début de l'étude, la variation du nombre moyen de jours par mois où des médicaments ont été utilisés pour le traitement des crises de migraine par rapport au début de l'étude et le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction $\geq 50\%$ du nombre moyen de jours de migraine par mois par rapport au début de l'étude (moyenne sur 12 semaines).

De même, dans l'étude 2, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la variation du nombre moyen de jours de migraine par mois pendant la période de traitement de 12 semaines par rapport au début de l'étude. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient le nombre de jours de céphalée par mois, une réduction $\geq 50\%$ du nombre moyen de jours de migraine par mois pendant la période de traitement de 12 semaines par rapport au début de l'étude et la variation du nombre moyen de jours par mois où des médicaments étaient utilisés pour le traitement des crises de migraine par rapport au début de l'étude.

Dans l'étude 1, près de 83 % des patients étaient de race blanche, 14 % étaient de race noire et 9 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. La fréquence moyenne des migraines au début de l'étude était d'environ 8 jours par mois (plage de 4 à 16) et elle était similaire entre les groupes de traitement. Dans l'étude 2, près de 76 % des patients étaient de race blanche, 20 % étaient de race noire et 16 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. La fréquence moyenne des migraines au début de l'étude était d'environ 8 jours par mois (plage de 4 à 16) et elle était similaire entre les groupes de traitement.

Au total, 88 % (604/687) des patients et ayant été répartis aléatoirement pour recevoir une dose d'atogépart administrée 1 fois par jour dans l'étude 1 ont terminé l'étude à double insu de 12 semaines (placebo : 90 % ou 201 patients sur 223). Au total, 84 % (393/466) des patients répartis aléatoirement pour recevoir une dose d'atogépart administrée 1 fois par jour dans l'étude 2 ont terminé l'étude à double insu de 12 semaines (placebo : 80 % ou 148 patients sur 186).

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients qui ont participé aux études 1 et 2

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
1	Étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	QULIPTA à 10 mg, à 30 mg ou à 60 mg, par voie orale, 1 fois par jour pendant 12 semaines	QULIPTA 10 mg (N = 222) 30 mg (N = 230) 60 mg (N = 235) Placebo (N = 223)	42 ans (18 à 73)	Femmes : 89 % Hommes : 11 %
2	Étude de phase II/III, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	QULIPTA à 10 mg, à 30 mg ou à 60 mg, par voie orale, 1 fois par jour pendant 12 semaines	QULIPTA 10 mg (N = 94) 30 mg (N = 185) 60 mg (N = 187) Placebo (N = 186)	40 ans (18 à 74)	Femmes : 86 % Hommes : 14 %

Résultats des études

Le traitement par QULIPTA s'est traduit par des améliorations cliniquement importantes et statistiquement significatives au regard des valeurs des paramètres d'évaluation principaux et secondaires de l'efficacité comparativement au placebo (Tableau 7). Les résultats obtenus pour la plupart des autres paramètres d'évaluation de l'efficacité confirmaient également ces données.

Tableau 7 – Résultats relatifs aux paramètres d'évaluation principaux et secondaires de l'efficacité dans le cadre des études 1 et 2

	Placebo N = 214	QULIPTA à 10 mg/jour N = 214	QULIPTA à 30 mg/jour N = 223	QULIPTA à 60 mg/jour N = 222
Étude 1				
Jours de migraine par mois sur 12 semaines				
Début de l'étude	7,5	7,5	7,9	7,8
Variation moyenne par rapport au début de l'étude	-2,5	-3,7	-3,9	-4,2
Variation après soustraction du groupe placebo	--	-1,2	-1,4	-1,7
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001

	Placebo N = 214	QULIPTA à 10 mg/jour N = 214	QULIPTA à 30 mg/jour N = 223	QULIPTA à 60 mg/jour N = 222
Jours de céphalée par mois sur 12 semaines				
Début de l'étude	8,4	8,4	8,8	9,0
Variation moyenne par rapport au début de l'étude	-2,5	-3,9	-4,0	-4,2
Variation après soustraction du groupe placebo	--	-1,4	-1,5	-1,7
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Jours par mois où des médicaments ont été utilisés pour le traitement des crises de migraine sur 12 semaines				
Début de l'étude	6,5	6,6	6,7	6,9
Variation moyenne par rapport au début de l'étude	-2,4	-3,7	-3,7	-3,9
Variation après soustraction du groupe placebo	--	-1,3	-1,3	-1,5
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Patients ayant obtenu une réduction ≥ 50 % du nombre de jours de migraine par mois (répondeurs) sur 12 semaines				
Pourcentage de répondeurs	29	56	59	61
Variation après soustraction du groupe placebo	--	27	30	32
Valeur de <i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001
	Placebo N = 178	QULIPTA à 10 mg/jour N = 92	QULIPTA à 30 mg/jour N = 182	QULIPTA à 60 mg/jour N = 177
Étude 2				
Jours de migraine par mois sur 12 semaines				
Début de l'étude	7,8	7,6	7,6	7,7
Variation moyenne par rapport au début de l'étude	-2,8	-4,0	-3,8	-3,6
Variation après soustraction du groupe placebo	--	-1,1	-0,9	-0,7

	Placebo N = 214	QULIPTA à 10 mg/jour N = 214	QULIPTA à 30 mg/jour N = 223	QULIPTA à 60 mg/jour N = 222
Valeur de <i>p</i>		0,024	0,039	0,039
Jours de céphalée par mois sur 12 semaines				
Début de l'étude	9,1	8,9	8,7	8,9
Variation moyenne par rapport au début de l'étude	-2,9	-4,3	-4,2	-3,9
Variation après soustraction du groupe placebo	--	-1,4	-1,2	-0,9
Valeur de <i>p</i>		0,024	0,039	0,039
Patients ayant obtenu une réduction ≥ 50 % du nombre de jours de migraine par mois (répondeurs) sur 12 semaines				
Pourcentage de répondeurs	40	58	53	52
Variation après soustraction du groupe placebo		17	13	12
Valeur de <i>p</i>		NS	NS	NS
Jours par mois où des médicaments ont été utilisés pour le traitement des crises de migraine sur 12 semaines				
Début de l'étude	6,6	6,2	6,6	6,8
Variation moyenne par rapport au début de l'étude	-2,4	-3,7	-3,9	-3,5
Variation après soustraction du groupe placebo	--	-1,3	-1,4	-1,1
Valeur de <i>p</i>		NS	NS	NS

Légende : NS = non statistiquement significatif.

La variation de la moyenne des moindres carrés du nombre de jours de céphalée modérée à intense par rapport au début de l'étude a été de -2,42 dans le groupe placebo, de -3,48 dans le groupe traité par QULIPTA à 10 mg, de -3,50 dans le groupe traité par QULIPTA à 30 mg et de -3,98 dans le groupe traité par QULIPTA à 60 mg. La variation de la moyenne des moindres carrés du nombre de jours de céphalée intense par rapport au début de l'étude a été de -1,21 dans le groupe placebo, de -1,50 dans le groupe traité par QULIPTA à 10 mg, de -1,58 dans le groupe traité par QULIPTA à 30 mg et de -1,77 dans le groupe traité par QULIPTA à 60 mg.

Dans le cadre de l'étude 1, pendant toute la période de traitement de 12 semaines, le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 50 % du nombre de jours de migraine par mois a été de 29 % dans le groupe placebo et entre 56 et 61 % dans les groupes traités par QULIPTA. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 75 % a été de 11 % dans le groupe placebo et entre 30 et 38 %

dans les groupes traités par QULIPTA. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de 100 % a été de 1 % dans le groupe placebo et entre 5 et 8 % dans les groupes traités par QULIPTA.

Dans le cadre de l'étude 2, pendant toute la période de traitement de 12 semaines, le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 50 % du nombre de jours de migraine par mois a été de 40 % dans le groupe placebo et entre 52 et 58 % dans les groupes traités par QULIPTA. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 75 % a été de 18 % dans le groupe placebo et entre 29 et 36 % dans les groupes traités par QULIPTA. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de 100 % a été de 3 % dans le groupe placebo et d'environ 11 % dans les groupes traités par QULIPTA.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Dans les études de toxicité menées à ce jour, l'exposition à l'atogépanant a atteint 2 à 33 fois celle observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 60 mg/jour. La dose sans effet nocif observé (DSENO) de 100 mg/kg/jour utilisée dans l'étude de 6 mois sur l'administration prolongée chez le rat a produit une exposition environ 33 fois plus élevée que chez l'humain; la DSENO de 300 mg/kg/jour utilisée pendant un traitement de 9 mois chez le singe a produit une exposition 12 fois plus élevée que chez l'humain.

Génotoxicité : L'atogépanant a donné des résultats négatifs aux tests in vitro (test d'Ames, test d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois) et in vivo (test du micronoyau sur moelle osseuse de rat).

Cancérogénicité : Des études de 2 ans sur la cancérogénicité de l'atogépanant administré par voie orale ont été menées chez la souris (0, 5, 20 ou 75 mg/kg/jour chez les mâles; 0, 5, 30 ou 160 mg/kg/jour chez les femelles) et chez le rat (0, 10, 20 ou 100 mg/kg chez les mâles; 0, 25, 65 ou 200 mg/kg chez les femelles). Aucun signe de tumeur liée au médicament n'a été observé chez aucune des 2 espèces. L'exposition plasmatique (aire sous la courbe [ASC]) à la dose la plus forte évaluée chez la souris était environ 9 fois celle observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée de 60 mg/jour. De même, chez le rat, elle était au moins 23 fois celle observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée de 60 mg/jour.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'administration d'atogépanant par voie orale (0, 5, 20 ou 125 mg/kg/jour) à des rats mâles et femelles (accouplés respectivement à des rats femelles et mâles n'ayant pas reçu le médicament) ne s'est traduite par aucun effet indésirable sur la fertilité ou la reproduction à des doses correspondant à environ 20 fois la dose thérapeutique équivalente chez l'être humain.

L'administration d'atogépanant par voie orale (0, 5, 15, 125 ou 750 mg/kg/jour) à des rates gravides durant la période d'organogénèse s'est traduite par une diminution du poids corporel fœtal et par une incidence accrue de variations squelettiques fœtales aux doses de 125 et de 750 mg/kg, lesquelles n'ont pas été associées à une toxicité maternelle. L'ASC à la dose sans effet (15 mg/kg/jour) pour ce qui est des effets indésirables sur le développement embryofœtal a été environ 5 fois celle observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée de 60 mg/jour. De légers effets toxiques chez les mères ont été notés à la dose d'atogépanant la plus forte administrée à des lapines gravides (130 mg/kg/jour), ainsi que des variations squelettiques et viscérales chez les fœtus. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les lapines gravides à des doses orales d'atogépanant allant jusqu'à

90 mg/kg/jour (ASC environ 3 fois celle observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée).

Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé chez le rat à des doses orales d'atogépant allant jusqu'à 125 mg/kg/jour tout au long de la gestation et de la lactation (ASC environ 5 fois celle observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée). Le passage du médicament de la mère aux petits par le lait maternel a été démontré par des concentrations du médicament dans le lait de 2 à 3 fois celles dans le plasma.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **QULIPTA**^{MC}

Comprimés d'atogépant

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **QULIPTA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **QULIPTA** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on QULIPTA?

QULIPTA est utilisé pour prévenir la migraine chez les adultes qui ont moins de 15 jours de migraine par mois (c.-à-d. qui sont atteints de migraine épisodique).

Comment QULIPTA agit-il?

QULIPTA appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes du récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene-related peptide* ou CGRP). Il agit en bloquant l'action du CGRP, un élément chimique naturellement présent dans l'organisme qui est associé à la migraine.

Quels sont les ingrédients de QULIPTA?

Ingrédient médicamenteux : atogépant

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, mannitol, cellulose microcristalline, copolymère de polyvinylpyrrolidone-acétate de vinyle, chlorure de sodium, stéarylfumarate de sodium et succinate de polyéthylène glycol de vitamine E

QULIPTA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimé d'atogépant à 10 mg, à 30 mg et à 60 mg

N'utilisez pas QULIPTA si :

- vous êtes allergique à l'atogépant ou à tout autre ingrédient de QULIPTA.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser QULIPTA, afin d'assurer la bonne utilisation du médicament et de réduire la possibilité d'effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé des affections dont vous souffrez et de tout autre problème de santé que vous pourriez avoir, notamment :

- si vous avez des problèmes aux reins;

- si vous avez des problèmes au cœur;
- si vous avez des problèmes au foie;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si QULIPTA peut être nocif pour l'enfant à naître;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si QULIPTA passe dans le lait maternel. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par QULIPTA;
- si vous avez 65 ans ou plus.

Autres mises en garde

Conduite de véhicules et utilisation de machines : QULIPTA peut causer de la fatigue et de la somnolence. Vous ne devez ni conduire un véhicule, ni utiliser des machines, ni effectuer des tâches qui exigent une attention particulière tant que vous ne connaissez pas bien les effets de QULIPTA sur vous.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec QULIPTA :

- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex. clarithromycine et rifampine);
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (causées par les champignons) (p. ex. itraconazole et kétoconazole);
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (p. ex. éfavirenz et étravirine);
- les médicaments utilisés pour traiter les convulsions et l'épilepsie (p. ex. carbamazépine et phénytoïne);
- la cyclosporine, un médicament utilisé pour bloquer l'action du système immunitaire après une greffe d'organe;
- l'ubrogéant, un médicament utilisé pour traiter la migraine;
- le millepertuis (herbe de Saint-Jean), une plante médicinale fréquemment utilisée pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur.

Comment utiliser QULIPTA?

Prenez les comprimés QULIPTA par la bouche exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Il faut prendre QULIPTA 1 fois par jour avec ou sans nourriture.

Ne prenez pas QULIPTA pour traiter une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas QULIPTA à d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes que vous. Cela

pourrait nuire à leur santé. Vous pouvez demander à votre professionnel de la santé de vous fournir des renseignements sur QULIPTA.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de QULIPTA qui vous convient ainsi que la durée de votre traitement. N'arrêtez pas de prendre QULIPTA sans consulter tout d'abord votre professionnel de la santé.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de QULIPTA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous omettez une dose de votre médicament, vous pouvez la prendre dès que vous vous rendez compte de votre omission. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose omise et prenez la dose suivante de votre médicament à l'heure prévue. Ne prenez pas 2 doses en même temps pour compenser la dose omise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à QULIPTA?

Lorsque vous utilisez QULIPTA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de QULIPTA pourraient comprendre :

- rhume;
- constipation;
- diminution de l'appétit;
- diminution du poids corporel;
- diarrhée;
- étourdissements;
- somnolence;
- fatigue;
- infection des reins, des uretères, de la vessie ou de l'urètre (infection urinaire);
- infection des sinus et de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures);
- inflammation des sinus (sinusite), ou de l'estomac et des intestins (gastroentérite);
- nausées;

- éruption cutanée;
- vomissements.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez les comprimés QULIPTA entre 15 et 30 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur QULIPTA :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 21 décembre 2022

© 2022 AbbVie. Tous droits réservés.

QULIPTA et son identité graphique sont des marques de commerce d'Allergan Pharmaceuticals International Limited, une société d'AbbVie, utilisées sous licence par Corporation AbbVie.