

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VYDURA 75 mg lyophilisat oral


## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque lyophilisat oral contient du sulfate de rimégépan, équivalant à 75 mg de rimégépan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat oral

Le lyophilisat oral est de couleur blanche à blanc cassé, circulaire, d'un diamètre de 14 mm, et porte le symbole  gravé sur une face.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

VYDURA est indiqué dans :

- le traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes ;
- la prophylaxie de la migraine épisodique chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Traitement des crises de migraine*

La dose recommandée est de 75 mg de rimégépan, si nécessaire, une fois par jour.

##### *Prophylaxie des crises de migraine*

La dose recommandée est de 75 mg de rimégépan tous les deux jours.

La dose maximale quotidienne est de 75 mg de rimégépan.

VYDURA peut être pris au cours ou en dehors des repas.

##### *Médicaments concomitants*

La prise d'une autre dose de rimégépan doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P-gp (voir rubrique 4.5).

## Populations particulières

### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

L'expérience du rimégépan chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire car l'âge n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du rimégépan (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'insuffisance rénale sévère a entraîné une augmentation de l'ASC de la fraction libre du médicament de plus de 2 fois, mais une augmentation de l'ASC totale du médicament inférieure à 50 % (voir rubrique 5.2). La prudence s'impose en cas d'utilisation fréquente chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Le rimégépan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ni chez les patients sous dialyse. L'utilisation du rimégépan doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Les concentrations plasmatiques du rimégépan (ASC du médicament libre) étaient significativement plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). L'utilisation du rimégépan doit être évitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de VYDURA chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Voie orale.

Le lyophilisat oral doit être placé sur ou sous la langue. Il se dissoudra dans la bouche et peut être pris sans liquide.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent avoir les mains sèches pour ouvrir la plaquette et qu'ils doivent se reporter à la notice pour les instructions complètes.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Des réactions d'hypersensibilité, incluant dyspnée et rash, sont survenues chez moins de 1 % des patients traités par le rimégépan dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions graves, peuvent survenir plusieurs jours après l'administration. En cas de réaction d'hypersensibilité, le traitement par le rimégépan doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré.

VYDURA n'est pas recommandé :

- chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2) ;
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) (voir rubrique 4.2) ;
- en cas d'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5) ;
- en cas d'utilisation d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

## Céphalées par abus médicamenteux (CAM)

L'usage excessif de tout type de médicaments contre les céphalées peut aggraver celles-ci. En présence ou en cas de suspicion de cette situation, un avis médical doit être demandé et le traitement doit être arrêté. Le diagnostic de CAM doit être évoqué chez les patients présentant des céphalées quotidiennes ou fréquentes malgré (ou en raison de) l'utilisation régulière de médicaments pour traiter les crises de céphalées.

### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le rimégépan est un substrat du CYP3A4 et des transporteurs d'efflux P-gp (glycoprotéine P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*) (voir rubrique 5.2).

#### Inhibiteurs du CYP3A4

Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques du rimégépan. L'administration concomitante de rimégépan et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple clarithromycine, itraconazole, ritonavir) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante de rimégépan avec l'itraconazole a entraîné une augmentation significative de l'exposition au rimégépan (augmentation de l'ASC de 4 fois et de la  $C_{max}$  de 1,5 fois).

L'administration concomitante de rimégépan et de médicaments qui sont des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple diltiazem, érythromycine, fluconazole) peut augmenter l'exposition au rimégépan. L'administration concomitante de rimégépan avec le fluconazole a entraîné des augmentations de l'exposition au rimégépan (augmentation de l'ASC de 1,8 fois), sans effet significatif sur la  $C_{max}$ . La prise d'une autre dose de rimégépan doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple fluconazole) (voir rubrique 4.2).

#### Inducteurs du CYP3A4

Les inducteurs du CYP3A4 diminuent les concentrations plasmatiques du rimégépan. L'administration concomitante de VYDURA et d'inducteurs puissants (par exemple phénobarbital, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) ou modérés (par exemple bosentan, éfavirenz, modafinil) du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'effet d'induction du CYP3A4 peut durer jusqu'à deux semaines après l'arrêt de l'inducteur puissant ou modéré du CYP3A4. L'administration concomitante de rimégépan avec la rifampicine a entraîné une diminution significative de l'exposition au rimégépan (diminution de l'ASC de 80 % et de la  $C_{max}$  de 64 %), ce qui peut entraîner une perte d'efficacité.

#### Inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP uniquement

Les inhibiteurs des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du rimégépan. La prise d'une autre dose de VYDURA doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp (par exemple ciclosporine, vérapamil, quinidine) (voir rubrique 4.2). L'administration concomitante de rimégépan avec la ciclosporine (un inhibiteur puissant de la P-gp et de la BCRP) ou la quinidine (un inhibiteur sélectif de la P-gp) a entraîné une augmentation significative de même ampleur de l'exposition au rimégépan (augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  supérieure à 50 % mais inférieure à 2 fois).

### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

#### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du rimégépan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le rimégépan n'est pas embryocide et il n'a pas été observé de potentiel tératogène aux expositions cliniquement pertinentes. Après l'administration de rimégépan pendant la gestation, des effets délétères sur le développement embryonnaire et fœtal (diminution du

poids des fœtus et augmentations des anomalies squelettiques chez le rat) n'ont été observés qu'à des niveaux d'exposition associés à une toxicité maternelle (exposition environ 200 fois supérieure aux expositions chez l'homme) (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de VYDURA pendant la grossesse.

### Allaitement

Dans une étude monocentrique menée chez 12 femmes allaitant ayant reçu une dose unique de 75 mg de rimégépan, des concentrations minimales de rimégépan ont été observées dans le lait maternel. Le pourcentage relatif estimé d'une dose maternelle passant chez le nourrisson est inférieur à 1 %. Il n'existe pas de données concernant les effets sur la lactation. Les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en compte au regard du besoin clinique de la mère d'un traitement par VYDURA et de tous les effets délétères éventuels sur l'enfant allaité causés par le rimégépan ou par l'affection sous-jacente de la mère.

### Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet cliniquement pertinent sur la fertilité mâle et femelle (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

VYDURA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les nausées étaient l'effet indésirable le plus fréquent : 1,2 % dans le traitement des crises de migraine et 1,4 % dans la prophylaxie des crises de migraine. Dans la majorité des cas, les effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Des réactions d'hypersensibilité, incluant dyspnée et rash sévère, sont survenues chez moins de 1 % des patients traités.

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA dans le tableau 1. Pour chaque effet indésirable, les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 1 Liste des effets indésirables**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Traitement des crises de migraine</b>		
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, incluant dyspnée et rash sévère	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
<b>Prophylaxie</b>		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent

### *Sécurité à long terme*

La sécurité à long terme du rimégépan a été évaluée dans deux études d'extension en ouvert d'une durée d'un an ; 1 662 patients ont reçu le rimégépan pendant au moins 6 mois et 740 patients l'ont reçu pendant 12 mois pour le traitement ou la prophylaxie des crises de migraine.

## Description de certains effets indésirables

### *Réactions d'hypersensibilité*

Des réactions d'hypersensibilité, incluant dyspnée et rash sévère, sont survenues chez moins de 1 % des patients traités dans les études cliniques. Les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir plusieurs jours après l'administration et des réactions graves d'hypersensibilité retardée ont été rapportées.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

Les données cliniques concernant un surdosage au rimégépan sont limitées. Aucun symptôme n'a été rapporté lors d'un surdosage. La conduite à tenir en cas de surdosage au rimégépan doit consister en mesures de soutien générales, incluant la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le traitement d'un surdosage de rimégépan. Il est peu probable que le rimégépan soit éliminé de façon significative par la dialyse en raison du taux élevé de liaison aux protéines sériques.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, antagonistes du récepteur du CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), Code ATC : N02CD06

#### Mécanisme d'action

Le rimégépan se lie sélectivement et avec une affinité élevée au récepteur du CGRP (*calcitonin gene-related peptide* - peptide relié au gène de la calcitonine) humain et inhibe la fonction du récepteur.

La relation entre l'action pharmacodynamique et le ou les mécanisme(s) par lequel/lesquels le rimégépan exerce ses effets cliniques n'est pas connue.

#### Efficacité clinique : traitement des crises de migraine

L'efficacité de VYDURA dans le traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes a été évaluée dans trois études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo (études 1 à 3). Les patients avaient pour instructions de traiter les crises de céphalées migraineuses d'intensité modérée à sévère. L'utilisation de médicaments de secours (AINS, paracétamol et/ou antiémétiques) deux heures après le traitement initial était autorisée. L'utilisation d'autres types de médicaments de secours tels que les triptans n'était pas autorisée dans les 48 heures suivant le traitement initial. Environ 14 % des patients prenaient des médicaments pour la prévention de la migraine lors de l'inclusion. Dans l'étude 1, aucun patient ne recevait de traitement préventif concomitant par des médicaments agissant sur la voie du CGRP.

Les analyses principales de l'efficacité ont été effectuées sur la population de patients ayant traité une crise de migraine accompagnée de douleur modérée à sévère. L'absence de douleur était définie comme une réduction de l'intensité de la céphalée, d'une intensité modérée à sévère à l'absence de céphalée et l'absence de symptôme le plus gênant (SLPG) était définie comme l'absence du symptôme le plus gênant (photophobie, phonophobie ou nausées) identifié par le patient. Chez les patients ayant

sélectionné un SLPG, le symptôme le plus fréquent était la photophobie (54 %), suivie des nausées (28 %) et de la phonophobie (15 %).

Dans l'étude 1, le pourcentage de patients présentant une absence de céphalée et de SLPG deux heures après la prise d'une dose unique était significativement plus élevé chez les patients recevant VYDURA que chez ceux recevant le placebo (tableau 2). De plus, des effets statistiquement significatifs de VYDURA par rapport au placebo ont été démontrés pour les critères d'efficacité supplémentaires suivants : soulagement de la douleur 2 heures après la prise, absence de douleur maintenue de l'heure 2 à l'heure 48, utilisation d'un traitement de secours dans les 24 heures et capacité fonctionnelle normale deux heures après la prise du médicament. Le soulagement de la douleur était défini comme une diminution de l'intensité de la douleur migraineuse, d'une intensité modérée ou sévère à une intensité légère ou à l'absence de douleur. Les études pivots 2 et 3, en double aveugle, contrôlées contre placebo, du traitement d'une crise unique ont été menées chez des patients migraineux qui recevaient une forme orale de rimégé pant 75 mg bioéquivalente.

**Tableau 2 : Critères d'évaluation de l'efficacité dans les études portant sur le traitement des crises de migraine**

	Étude 1		Étude 2		Étude 3	
	VYDURA 75 mg	Placebo	Rimégé pant 75 mg	Placebo	Rimégé pant 75 mg	Placebo
<b>Absence de douleur 2 heures après la prise</b>						
n/N*	142/669	74/682	105/537	64/535	104/543	77/541
% de répondeurs	21,2	10,9	19,6	12,0	19,2	14,2
Différence avec le placebo (%)	10,3		7,6		4,9	
Valeur p		< 0,0001 <sup>a</sup>		0,0006 <sup>a</sup>		0,0298 <sup>a</sup>
<b>Absence de SLPG 2 heures après la prise</b>						
n/N*	235/669	183/682	202/537	135/535	199/543	150/541
% de répondeurs	35,1	26,8	37,6	25,2	36,6	27,7
Différence avec le placebo (%)	8,3		12,4		8,9	
Valeur p		0,0009 <sup>a</sup>		< 0,0001 <sup>a</sup>		0,0016 <sup>a</sup>
<b>Soulagement de la douleur 2 heures après la prise</b>						
n/N*	397/669	295/682	312/537	229/535	304/543	247/541
% de répondeurs	59,3	43,3	58,1	42,8	56,0	45,7
Différence avec le placebo (%)	16,1		15,3		10,3	
Valeur p		< 0,0001 <sup>a</sup>		< 0,0001 <sup>a</sup>		0,0006 <sup>a</sup>
<b>Absence de douleur maintenue de l'heure 2 à l'heure 48</b>						
n/N*	90/669	37/682	53/537	32/535	63/543	39/541
% de répondeurs	13,5	5,4	9,9	6,0	11,6	7,2
Différence avec le placebo (%)	8,0		3,9		4,4	
Valeur p		< 0,0001 <sup>a</sup>		0,0181 <sup>b</sup>		0,0130 <sup>b</sup>

\* n = nombre de répondeurs/N = nombre de patients dans le groupe de traitement.

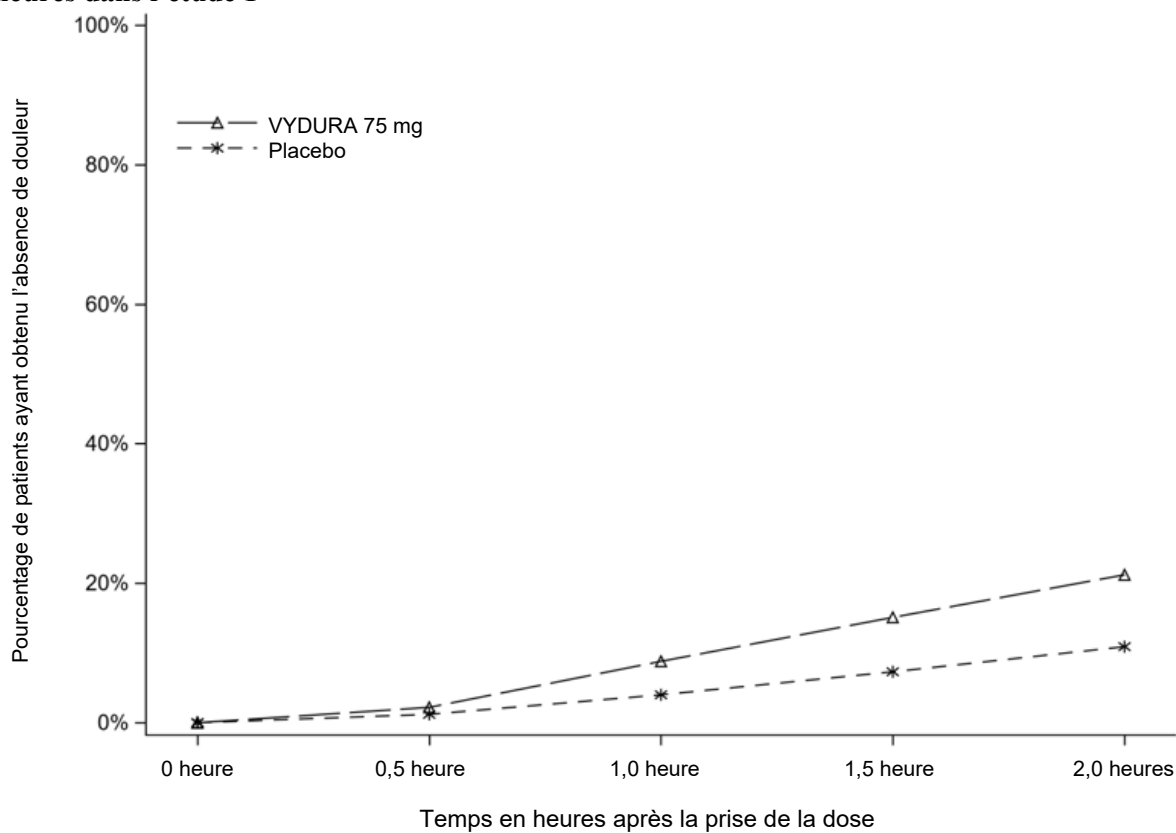
<sup>a</sup> Valeur p significative dans les tests hiérarchisés.

<sup>b</sup> Valeur p nominale dans les tests hiérarchisés.

SLPG : symptôme le plus gênant.

La figure 1 présente le pourcentage de patients présentant une absence de douleur migraineuse dans les deux heures suivant la prise du médicament dans l'étude 1.

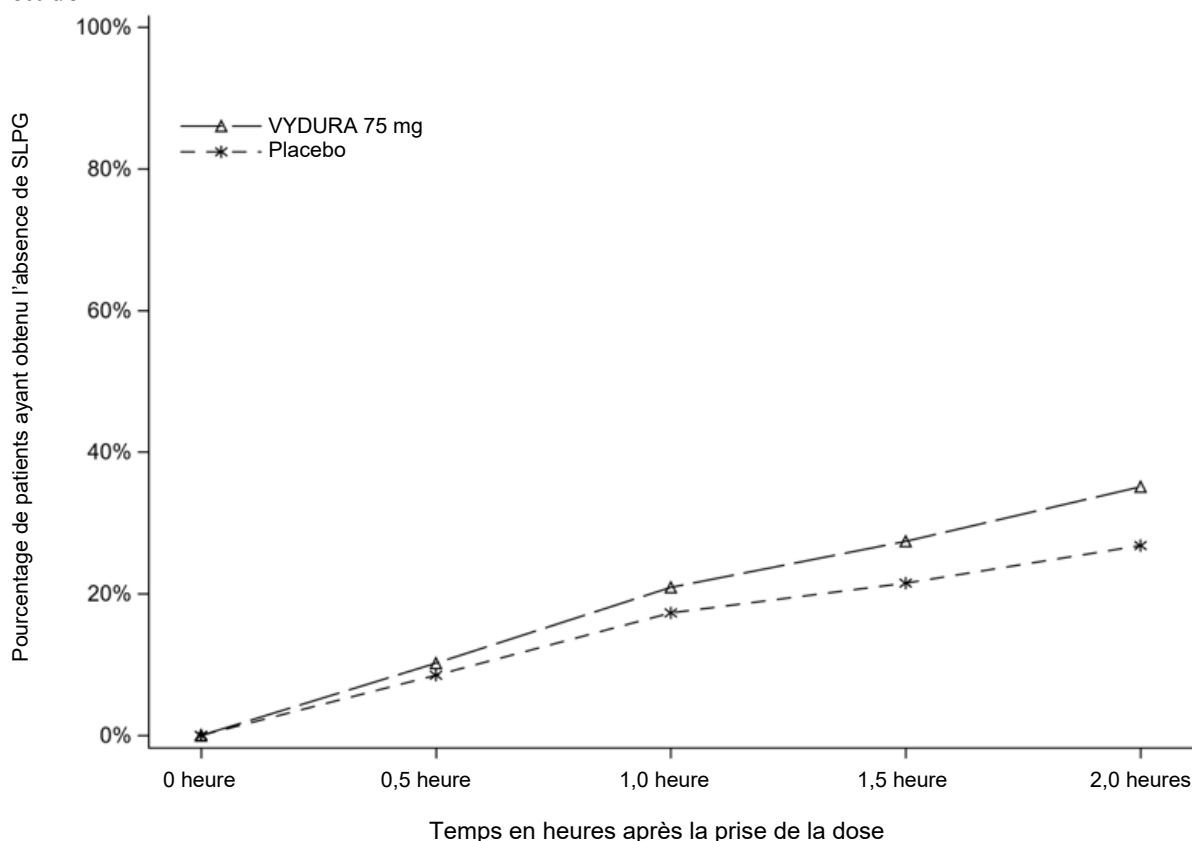
**Figure 1 : Pourcentage de patients présentant une absence de douleur migraineuse dans les deux heures dans l'étude 1**



La figure 2 présente le pourcentage de patients ayant présentant une absence de SLPG dans les deux heures dans l'étude 1.



**Figure 2 : Pourcentage de patients présentant une absence de SLPG dans les deux heures dans l'étude 1**



Par rapport au placebo, l'incidence de photophobie et de phonophobie a été réduite 2 heures après l'administration de VYDURA 75 mg dans les trois études.

#### Efficacité clinique : prophylaxie

L'efficacité du rimégépan, en tant que traitement prophylactique des crises de migraine, a été évaluée dans une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude 4).

L'étude 4 a été menée chez des hommes et femmes adultes présentant des crises de migraine (avec ou sans aura) depuis au moins un an. Les patients avaient des antécédents de 4 à 18 crises de céphalées migraineuses d'intensité modérée à sévère par période de 4 semaines au cours des 12 semaines précédant la visite de sélection. Avant leur randomisation dans l'étude, les patients présentaient une moyenne de 10,9 jours de céphalées pendant la période d'observation de 28 jours, incluant une moyenne de 10,2 jours de crises de migraine. Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir 75 mg de rimégépan (N = 373) ou un placebo (N = 374) pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines. Les patients avaient pour instructions de prendre le traitement attribué par randomisation tous les deux jours (Q2J) pendant la période de traitement de 12 semaines. Ils pouvaient utiliser d'autres traitements pour les crises de migraine (par exemple triptans, AINS, paracétamol, antiémétiques) si nécessaire. Environ 22 % des patients prenaient des médicaments pour la prévention de la migraine lors de l'inclusion. Les patients pouvaient ensuite poursuivre le traitement dans une étude d'extension en ouvert pendant 12 mois supplémentaires.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans l'étude 4 était la variation du nombre de jours de crises de migraine par mois (NJCMM) moyen des semaines 9 à 12 de la phase de traitement en double aveugle. Les critères secondaires comprenaient l'obtention d'une réduction  $\geq 50$  % du nombre de jours de crises de migraines modérées à sévères par mois par rapport à la valeur initiale.

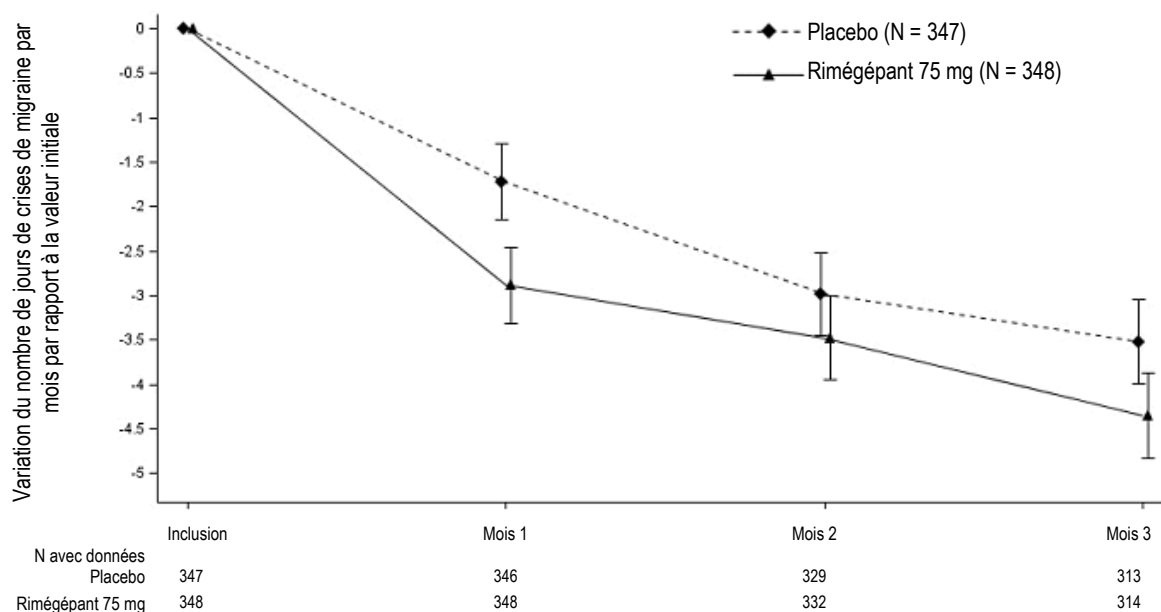
Par rapport au placebo, l'administration de 75 mg de rimégépan tous les deux jours a induit des améliorations statistiquement significatives pour les principaux critères d'efficacité, comme le montrent le tableau 3 et la figure 3.

**Tableau 3 : Principaux critères d'efficacité de l'étude 4**

	<b>Rimégépan 75 mg Q2J</b>	<b>Placebo Q2J</b>
<b>Nombre de jours de crises de migraine par mois (NJCMM) des semaines 9 à 12</b>	<b>N = 348</b>	<b>N = 347</b>
Variation par rapport à la valeur initiale	-4,3	-3,5
Différence avec le placebo	-0,8	
Valeur p	0,010 <sup>a</sup>	
<b>Réduction ≥ 50 % du nombre de jours de crises de migraine modérées à sévères par mois des semaines 9 à 12</b>	<b>N = 348</b>	<b>N = 347</b>
% de répondeurs	49,1	41,5
Différence avec le placebo	7,6	
Valeur p	0,044 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Valeur p significative dans les tests hiérarchisés.

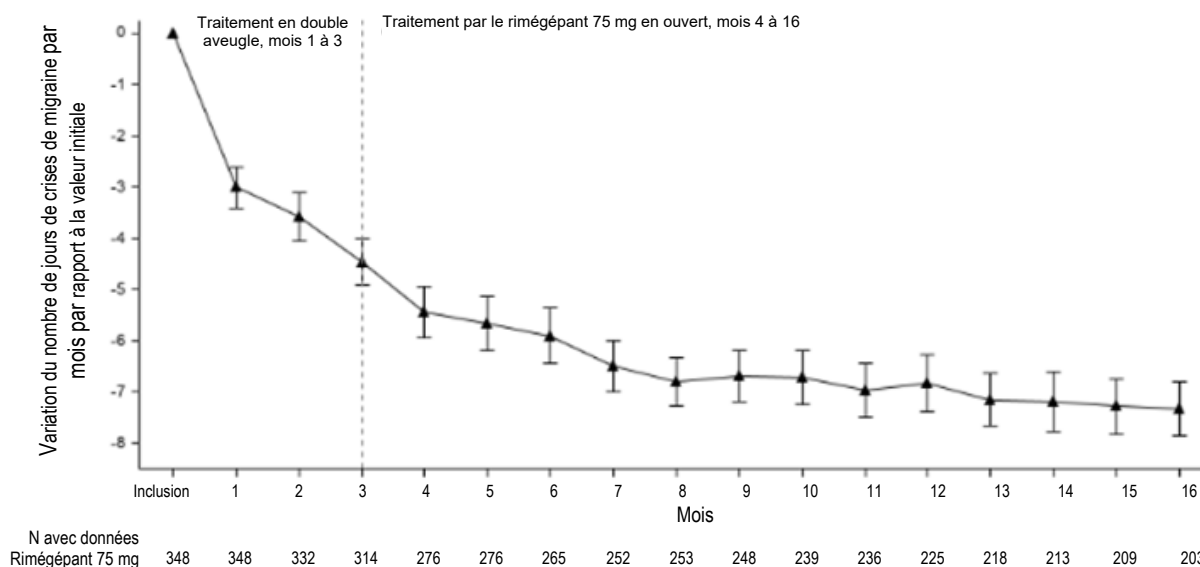
**Figure 3 : Variation du nombre de jours de crises de migraine par mois par rapport à la valeur initiale dans l'étude 4**



#### *Efficacité à long terme*

Les patients participant à l'étude 4 pouvaient poursuivre le traitement dans une étude d'extension en ouvert pendant 12 mois supplémentaires. L'efficacité a été maintenue pendant une durée allant jusqu'à un an dans l'étude d'extension en ouvert, dans laquelle des patients ont reçu 75 mg de rimégépan tous les deux jours, et si cela était nécessaire, lors des jours d'administration non planifiés (figure 4). Un groupe composé de 203 patients randomisés dans l'étude 4 pour recevoir le rimégépan a terminé la période complète de traitement de 16 mois. Chez ces patients, la réduction moyenne globale du nombre de jours de crises de migraine par mois par rapport à la valeur initiale pendant la période de traitement de 16 mois était de 6,2 jours.

**Figure 4 : Graphique longitudinal de la variation du nombre de jours de crises de migraine par mois (NJCMM) moyen au cours du temps pendant la phase de traitement en double aveugle (mois 1 à 3) et pendant le traitement par le rimégépanant en ouvert (mois 4 à 16) par rapport à la période d'observation**



### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VYDURA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement prophylactique des céphalées migraineuses (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VYDURA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des crises de migraine (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration par voie orale, le rimégépanant est absorbé avec une concentration maximale atteinte en 1,5 heure. Après administration d'une dose suprathérapeutique de 300 mg, la biodisponibilité orale absolue du rimégépanant est d'environ 64 %.

### *Effet des aliments*

Après administration de rimégépanant avec un repas à teneur élevée ou faible en lipides, le  $T_{max}$  était prolongé d'1 heure à 1,5 heure. Un repas à teneur élevée en lipides a diminué la  $C_{max}$  de 42 à 53 % et l'ASC de 32 à 38 %. Un repas à teneur faible en lipides a diminué la  $C_{max}$  de 36 % et l'ASC de 28 %. Dans les études d'efficacité et de sécurité cliniques, le rimégépanant était administré au cours ou en dehors des repas.

### Distribution

Le volume de distribution du rimégépanant à l'état d'équilibre est de 120 litres. Le taux de liaison du rimégépanant aux protéines plasmatiques est d'environ 96 %.

## Biotransformation

Le rimégépant est métabolisé principalement par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C9. Le rimégépant est la forme principale (environ 77 %), sans métabolites majeurs (c'est-à-dire > 10 %) détectés dans le plasma.

Selon les études *in vitro*, le rimégépant n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou de l'UGT1A1 aux concentrations cliniquement pertinentes. Cependant, le rimégépant est un inhibiteur faible du CYP3A4, avec un effet inhibiteur dépendant du temps. Le rimégépant n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A4 aux concentrations cliniquement pertinentes.

## Élimination

La demi-vie d'élimination du rimégépant est d'environ 11 heures chez les volontaires sains. Après administration par voie orale de [<sup>14</sup>C]-rimégépant chez des hommes volontaires sains, 78 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans les fèces et 24 % dans les urines. Le rimégépant sous forme inchangée est le principal composant unique dans les fèces (42 %) et les urines (51 %).

## *Transporteurs*

*In vitro*, le rimégépant est un substrat des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP. Les inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du rimégépant (voir rubrique 4.5).

Le rimégépant n'est pas un substrat d'OATP1B1 ou d'OATP1B3. Du fait de sa clairance rénale faible, le rimégépant n'a pas été évalué en tant que substrat d'OAT1, d'OAT3, d'OCT2, de MATE1 ou de MATE2-K.

Le rimégépant n'est pas un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, d'OAT1 ou de MATE2-K aux concentrations cliniquement pertinentes. C'est un inhibiteur faible d'OATP1B1 et d'OAT3.

Le rimégépant est un inhibiteur d'OATP1B3, d'OCT2 et de MATE1. L'administration concomitante de rimégépant et de metformine, un substrat du transporteur MATE1, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine ou l'utilisation du glucose. Il n'est pas attendu d'interactions cliniques entre le rimégépant et OATP1B3 ou OCT2 aux concentrations cliniquement pertinentes.

## Linéarité/non-linéarité

Après administration d'une dose orale unique, l'exposition au rimégépant augmente de façon plus que proportionnelle à la dose, ce qui semble être lié à une augmentation dose-dépendante de la biodisponibilité.

## Âge, sexe, poids, groupe ethnique, ethnicité

Il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du rimégépant en fonction de l'âge, du sexe, du groupe ethnique/de l'ethnicité, du poids, du statut migraineux ou du génotype CYP2C9.

## Insuffisance rénale

Dans une étude clinique spécifique menée pour comparer la pharmacocinétique du rimégépant chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] estimée de 60 à 89 mL/min), modérée (ClCr de 30 à 59 mL/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 mL/min) et chez des volontaires sains (témoins sains appariés), il a été observé une augmentation de l'exposition au rimégépant totale inférieure à 50 % après l'administration d'une dose unique de 75 mg. L'ASC du rimégépant libre était plus élevée de 2,57 fois chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère.

VYDURA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

### Insuffisance hépatique

Dans une étude clinique spécifique menée pour comparer la pharmacocinétique du rimégépant chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère et chez des volontaires sains (témoins sains appariés), l'exposition au rimégépant (ASC du médicament libre) après administration d'une dose unique de 75 mg était plus élevée de 3,89 fois chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de l'exposition au rimégépant chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité phototoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier du rimégépant pour l'homme.

Dans les études en administration répétée, les effets liés au rimégépant observés aux doses élevées comprenaient : lipidose hépatique chez la souris et le rat, hémolyse intravasculaire chez le rat et le singe et vomissements chez le singe. Ces effets ont été observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme et ont peu de signification clinique (exposition  $\geq 12$  fois [souris] et  $\geq 49$  fois [rat] pour la lipidose hépatique,  $\geq 95$  fois [rat] et  $\geq 9$  fois [singe] pour l'hémolyse intravasculaire et  $\geq 37$  fois [singe] pour les vomissements).

Dans une étude de la fertilité chez le rat, des effets liés au rimégépant n'ont été observés qu'à la dose élevée de 150 mg/kg/jour (diminution de la fertilité et augmentation des pertes pré-implantation) entraînant une toxicité maternelle et à des expositions systémiques représentant  $\geq 95$  fois l'exposition maximale chez l'homme. L'administration orale de rimégépant pendant la période d'organogenèse a entraîné des effets sur les fœtus chez le rat mais pas chez le lapin. Chez le rat, une diminution du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales n'ont été observées qu'à la dose la plus élevée de 300 mg/kg/jour entraînant une toxicité maternelle et à des expositions systémiques représentant environ 200 fois l'exposition maximale chez l'homme. De plus, le rimégépant n'a pas eu d'effets sur le développement pré- et post-natal chez le rat aux doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour (exposition  $\geq 24$  fois l'exposition maximale chez l'homme) ni sur la croissance, le développement ou les performances de reproduction chez les jeunes rats aux doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour (exposition  $\geq 14$  fois l'exposition maximale chez l'homme).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Gélatine  
Mannitol (E421)  
Arôme menthe  
Sucralose

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes prédécoupées unitaires composées de chlorure de polyvinyle (PVC), d'un film en polyamide orienté (OPA) et aluminium et fermées par une pellicule en aluminium détachable.

Présentations :

Plaquette prédécoupée unitaire contenant 2 x 1 lyophilisat oral.

Plaquette prédécoupée unitaire contenant 8 x 1 lyophilisat oral.

Plaquette prédécoupée unitaire contenant 16 x 1 lyophilisat oral.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/22/1645/001

EU/1/22/1645/002

EU/1/22/1645/003

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 25 avril 2022

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Co. Kildare  
W12 HX57  
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.



De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE / 75 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vydura 75 mg lyophilisat oral  
rimégépan

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque lyophilisat oral contient du sulfate de rimégépan, équivalant à 75 mg de rimégépan.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

2 x 1 lyophilisat oral  
8 x 1 lyophilisat oral  
16 x 1 lyophilisat oral

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

En veillant à avoir les mains sèches, détachez le film de protection d'une alvéole de la plaquette et sortez délicatement le lyophilisat oral. **Ne poussez pas le lyophilisat oral au travers du film de protection.** Placez immédiatement le lyophilisat oral sur ou sous la langue où il se dissoudra en quelques secondes. L'administration ne nécessite pas d'eau ou autre boisson.

**Lire la notice avant utilisation.**

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

VYDURA 75 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES / 75 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vydura 75 mg lyophilisat oral  
rimégépant

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Détacher

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### VYDURA 75 mg lyophilisat oral rimégépant

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que VYDURA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VYDURA
3. Comment prendre VYDURA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver VYDURA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que VYDURA et dans quels cas est-il utilisé

VYDURA contient la substance active rimégépant, qui bloque l'activité d'une substance présente dans l'organisme appelée CGRP (abréviation du nom anglais « *calcitonin gene-related peptide* », peptide relié au gène de la calcitonine). Le taux de CGRP peut être augmenté chez les personnes migraineuses. Le rimégépant se lie au récepteur du CGRP, ce qui réduit la capacité du CGRP à se lier également au récepteur. Cela diminue l'activité du CGRP et a deux effets :

- 1) cela peut arrêter une crise de migraine en cours ; et
- 2) cela peut diminuer le nombre de crises de migraine lorsque le médicament est pris à titre préventif.

VYDURA est utilisé pour traiter et prévenir les crises de migraine chez les adultes.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VYDURA

##### Ne prenez jamais VYDURA

- si vous êtes allergique au rimégépant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre VYDURA si l'un des cas ci-dessous vous concerne :

- si vous présentez des troubles hépatiques sévères ;
- si vous présentez une diminution de la fonction rénale ou si vous êtes sous dialyse.



Pendant le traitement par VYDURA, arrêtez de prendre ce médicament et contactez immédiatement votre médecin :

- si vous présentez tout symptôme de réaction allergique, par exemple des difficultés à respirer ou une éruption cutanée sévère. Ces symptômes peuvent apparaître plusieurs jours après la prise du médicament.

### **Enfants et adolescents**

VYDURA ne doit pas être administré aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas encore été étudié dans cette tranche d'âge.

### **Autres médicaments et VYDURA**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car certains médicaments peuvent modifier la façon dont VYDURA agit ou VYDURA peut modifier la façon dont d'autres médicaments agissent.

Une liste d'exemples de médicaments qui doivent être évités pendant le traitement par VYDURA est présentée ci-dessous :

- itraconazole et clarithromycine (des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques ou bactériennes) ;
- ritonavir et éfavirenz (des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH) ;
- bosentan (un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle) ;
- millepertuis (un produit à base de plante utilisé pour traiter la dépression) ;
- phénobarbital (un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie) ;
- rifampicine (un médicament utilisé pour traiter la tuberculose) ;
- modafinil (un médicament utilisé pour traiter la narcolepsie).

Ne prenez pas VYDURA plus d'une fois toutes les 48 heures si vous prenez les médicaments suivants :

- fluconazole et érythromycine (des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques ou bactériennes) ;
- diltiazem, quinidine et vérapamil (des médicaments utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque, l'angine de poitrine [angor] ou l'hypertension artérielle) ;
- ciclosporine (un médicament utilisé pour prévenir le rejet de l'organe après une transplantation).

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Il est préférable d'éviter l'utilisation de VYDURA pendant la grossesse car les effets de ce médicament chez les femmes enceintes ne sont pas connus.

Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter, parlez-en à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Vous et votre médecin devez décider si vous utiliserez VYDURA pendant l'allaitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

VYDURA ne devrait pas affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## **3. Comment prendre VYDURA**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Posologie**

Pour la prévention des crises de migraine, la dose recommandée est d'un lyophilisat oral (75 mg de rimégépart) tous les deux jours.

Pour le traitement d'une crise de migraine, la dose recommandée est d'un lyophilisat oral (75 mg de rimégé pant) si nécessaire, une fois par jour au maximum.

La dose maximale est d'un lyophilisat oral (75 mg de rimégé pant) par jour.

### Comment prendre ce médicament

Voie orale.

Le lyophilisat oral peut être pris au cours ou en dehors des repas et avec ou sans eau.

Instructions :



Veillez à avoir les mains sèches pour ouvrir la plaquette. Détachez le film de protection d'une alvéole de la plaquette et sortez délicatement le lyophilisat oral. Ne poussez **pas** le lyophilisat oral au travers du film de protection.



Dès que la plaquette est ouverte, sortez le lyophilisat oral et placez-le sur ou sous la langue où il se dissoudra. L'administration ne nécessite pas d'eau ou autre boisson.

Ne conservez pas le lyophilisat oral en dehors de la plaquette pour une future utilisation.

### Si vous avez pris plus de VYDURA que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien ou rendez-vous à l'hôpital. Emportez la boîte du médicament et cette notice.

### Si vous oubliez de prendre VYDURA

Si vous prenez VYDURA pour la prévention des crises de migraine et que vous avez oublié de prendre une dose, prenez simplement la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre VYDURA et contactez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes de réaction allergique** tels qu'une éruption cutanée sévère ou des difficultés importantes pour respirer. Les réactions allergiques à VYDURA sont peu fréquentes (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100).

Les nausées sont un effet indésirable fréquent (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10).

### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver VYDURA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.


Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient VYDURA

- La substance active est le rimégépan. Chaque lyophilisat oral contient 75 mg de rimégépan (sous forme de sulfate).
- Les autres composants sont : gélatine, mannitol, arôme menthe et sucralose.

### Comment se présente VYDURA et contenu de l'emballage extérieur

Les lyophilisats oraux de VYDURA 75 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, circulaires, et portent le symbole  gravé sur une face.

Présentations :

- 2 x 1 lyophilisat oral en plaquette prédécoupée unitaire.
- 8 x 1 lyophilisat oral en plaquette prédécoupée unitaire.
- 16 x 1 lyophilisat oral en plaquette prédécoupée unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

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

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge

Co. Kildare  
W12 HX57  
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

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

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785800

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

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel.: +356 21344610

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.