

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

VYEPTI 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

VYEPTI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

VYEPTI 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica koncentrata sadrži 100 mg eptinezumaba u 1 ml.

VYEPTI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica koncentrata sadrži 300 mg eptinezumaba u 3 ml.

Eptinezumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama kvasca *Pichia pastoris*.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 40,5 mg sorbitola u jednoj dozi od 1 ml i 0,15 mg polisorbata 80 (E 433) u jednoj dozi od 1 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat za otopinu za infuziju je bistar do blago opalescentan i bezbojan do smečkasto-žut, pH vrijednosti od 5,5 do 6,1 i osmolalnosti od 290 do 350 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

VYEPTI je indiciran za profilaksu migrene u odraslih osoba koje imaju migrenu najmanje 4 dana mjesečno.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti zdravstveni radnik s iskustvom u utvrđivanju dijagnoze i liječenju migrene. Infuziju lijeka VYEPTI treba započeti i nadzirati zdravstveni radnik.

Doziranje

Preporučena doza iznosi 100 mg primijenjeno intravenskom infuzijom svakih 12 tjedana. U nekih bolesnika može biti korisno primijeniti dozu od 300 mg intravenskom infuzijom svakih 12 tjedana (vidjeti dio 5.1).

Potrebu za povišenjem doze potrebno je ocijeniti u roku od 12 tjedana od početka liječenja. U slučaju promjene doze, prvu je dozu novog režima potrebno primijeniti na sljedeći planirani datum primjene.

Cjelokupnu korist i nastavak liječenja potrebno je ocijeniti 6 mjeseci nakon početka liječenja. Odluku o nastavku liječenja potrebno je donijeti za svakog bolesnika zasebno.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi ≥ 65 godina)

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni lijeka VYEPTI u bolesnika u dobi ≥ 65 godina. Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika jer na farmakokinetiku eptinezumaba dob ne utječe.

Oštećenje funkcije bubrega / oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka VYEPTI u djece u dobi od 6 do 18 godina nisu još ustanovljene.

Trenutno nema dostupnih podataka.

Nema relevantne primjene lijeka VYEPTI u djece mlađe od 6 godina za profilaksu migrene.

Način primjene

Lijek VYEPTI namijenjen je samo za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Lijek VYEPTI nakon razrjeđivanja primijenite infuzijom tijekom otprilike 30 minuta.

Zdravstveni radnik koji provodi liječenje treba motriti i pratiti bolesnike tijekom i nakon infuzije u skladu s uobičajenom kliničkom praksom.

Lijek VYEPTI nemojte primijeniti kao bolus injekciju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bolesnici s kardiovaskularnim, neurološkim ili psihijatrijskim bolestima

Bolesnici s klinički značajnom kardiovaskularnom bolesti u anamnezi (npr. ishemijska bolest srca, cerebrovaskularna bolest, vaskularna ishemija ili tromboembolijski događaji) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 5.1). Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti u bolesnika s kardiovaskularnom bolesti i/ili čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti kao što su šećerna bolest, bolesti krvožilnog sustava i hiperlipidemija.

Bolesnici s neurološkim bolestima u anamnezi ili bolesnici s psihijatrijskim stanjima koja nisu kontrolirana i/ili liječena, bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Podaci o sigurnosti za te bolesnike su ograničeni.

Ozbiljna preosjetljivost

Prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije, i one se mogu pojaviti u roku od nekoliko minuta nakon početka infuzije. Većina reakcija preosjetljivosti pojavila se tijekom infuzije i nisu bile ozbiljne (vidjeti dio 4.8). Ako se pojavi ozbiljna reakcija preosjetljivosti, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka VYEPTI i započeti prikladnu terapiju. Ako reakcija preosjetljivosti nije ozbiljna, o nastavku liječenja lijekom VYEPTI treba odlučiti ordinirajući liječnik, uzimajući u obzir omjer koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

Pomoćne tvari

Lijek VYEPTI sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (engl. *hereditary fructose intolerance*, HFI) ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno. Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Eptinezumab se ne metabolizira enzimima citokroma P450. Stoga se ne smatra vjerojatnim da će doći do interakcija eptinezumaba s istodobno primijenjenim lijekovima koji su supstrati, induktori ili inhibitori enzima citokroma P450.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni eptinezumaba u trudnica. Ispitivanja eptinezumaba na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Poznato je da humani IgG prolazi kroz posteljicu. Stoga se eptinezumab može prenijeti s majke na fetus u razvoju.

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka VYEPTI tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti eptinezumaba u ljudskom mlijeku, o učincima na dojenče ili učincima na stvaranje mlijeka. Poznato je da se humani IgG izlučuje u mlijeku tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda te da se smanjuje na niske koncentracije ubrzo nakon toga pa se posljedično rizik za dojenče ne može isključiti tijekom tog kratkog razdoblja. Nakon toga se primjena eptinezumaba može razmotriti tijekom dojenja samo ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Učinak eptinezumaba na plodnost ljudi nije ocijenjen. Ispitivanja eptinezumaba na životinjama nisu pokazala utjecaj na plodnost ženki i mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

VYEPTI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim je ispitivanjima više od 5900 bolesnika liječeno lijekom VYEPTI, od kojih je približno 3000 bilo izloženo tijekom najmanje 6 mjeseci, a 1600 je bilo izloženo najmanje 1 godinu. Česte nuspojave u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima za preventivno liječenje migrene bile su preosjetljivost i reakcije povezane s infuzijom (vidjeti u nastavku). Većina reakcija preosjetljivosti pojavila se tijekom infuzije i nisu bile ozbiljne. Štetni događaji povezani s mjestom primjene infuzije nisu se pojavljivali često te su se pojavili kod sličnog broja bolesnika koji su primali lijek VYEPTI i bolesnika koji su primali placebo (< 1 %) bez jasnog odnosa s dozom lijeka VYEPTI. Najčešći štetni događaj povezan s mjestom primjene infuzije bila je ekstrapazacija na mjestu infuzije, koja se pojavila u $\leq 0,5$ % bolesnika koji su primali lijek VYEPTI ili placebo.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet (tablica 1) razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je ocijenjena prema sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1: Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni izraz za nuspojavu	Kategorija učestalosti
Poremećaji imunosnog sustava	reakcije preosjetljivosti	često
	anafilaktička reakcija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije povezane s infuzijom	često
	umor	često

Opis odabranih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti i reakcije povezane s infuzijom

Prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije, i one se mogu pojaviti u roku od nekoliko minuta nakon početka infuzije (vidjeti dio 4.4). Prijavljene anafilaktičke reakcije uključivale su simptome hipotenzije i poteškoća s disanjem te su dovele do prekida primjene lijeka VYEPTI. U kliničkim ispitivanjima, ostale reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem, koprivnjaču, navale crvenila, osip i svrbež, prijavljene su u približno 4 % bolesnika koji su primali 300 mg i u 3 % bolesnika koji su primali 100 mg te u 2 % bolesnika koji su primali placebo (fiziološku otopinu).

Ostali simptomi prijavljeni u vezi s infuzijom eptinezumaba uključuju respiratorne simptome (nazalna kongestija, rinoreja, iritacija grla, kašalj, kihanje, dispneja) i umor (vidjeti u nastavku). Većina tih događaja nije bila ozbiljna i bila je prolaznog karaktera.

Umor

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima umor se pojavio u približno 3 % bolesnika koji su primali eptinezumab i 2 % bolesnika koji su primali placebo. Umor se najčešće javljao na dan prve infuzije. Nakon prvog tjedna i s naknadnim infuzijama umor je prijavljen u manjem broju te su se incidencije umora mogle usporediti s placebom.

Imunogenost

U pivotalnim placebom kontroliranim ispitivanjima s trajanjem liječenja od 3 do 12 mjeseci, incidencija protutijela protiv lijeka i neutralizirajućih protutijela u oba ispitivanja iznosila je 15,4 % odnosno 6,3 %. Protutijela protiv lijeka bila su najviša u 24. tjednu te su se nakon toga postojano smanjivala čak i nakon naknadnog doziranja svakih 12 tjedana.

U dugoročnim ispitivanjima ponovljenih doza s trajanjem liječenja od najmanje 1 godine, incidencija protutijela protiv lijeka kretala se između 18 % i 21 %, a neutralizirajućih protutijela između 4 % i

7 %. U ispitivanju PREVAIL, u kojem su bolesnici primili do 8 infuzija, protutijela protiv lijeka razvila su se u 18 % bolesnika, a neutralizirajuća protutijela u 7 % bolesnika. U 48. su tjednu 5,3 % bolesnika imali pozitivan nalaz na protutijela protiv lijeka, 4 % njih imali su pozitivan nalaz na protutijela protiv lijeka u 72. tjednu te su svi bolesnici, osim jednog bolesnika koji je prekinuo praćenje, imali negativan nalaz na protutijela protiv lijeka u 104. tjednu (posljednja ocjena u ispitivanju).

U kliničkim su ispitivanjima najniže koncentracije eptinezumaba u plazmi bile niže u bolesnika koji su razvili protutijela protiv eptinezumaba. Nije bilo dokaza o utjecaju razvoja protutijela protiv eptinezumaba na djelotvornost i sigurnost u kliničkim ispitivanjima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Ljudima su intravenski primijenjene doze do 1000 mg bez problema povezanih s podnošljivosti ili klinički značajnih nuspojava.

U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno liječiti simptomatski te, prema potrebi, uvesti suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, antagonisti peptida povezanog s kalcitoninskim genom (CGRP), ATK oznaka: N02CD05.

Mehanizam djelovanja

Eptinezumab je rekombinantno humanizirano protutijelo imunoglobulin G1 (IgG1) koje se veže na α i β oblike ljudskog liganda peptida povezanog s kalcitoninskim genom (engl. calcitonin gene-related peptide, CGRP) s niskim pikomolarnim afinitetom (4 odnosno 3 pM Kd). Eptinezumab sprječava aktivaciju receptora CGRP-a pa tako i posljedične fiziološke događaje povezane s početkom napadaja migrene.

Eptinezumab inhibira neurogenu upalu i vazodilataciju posredovanu α i β -CGRP-om.

Eptinezumab je vrlo selektivan (> 100 000 puta u usporedbi sa srodnim neuropeptidima amilinom, kalcitoninom, adrenomedulinom i intermedinom).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Lijek VYEPTI (eptinezumab) ocijenjen je za preventivno liječenje migrene u dvama pivotalnim, placebo kontroliranim ispitivanjima: Ispitivanje PROMISE 1 provedeno je u bolesnika s epizodnom migrenom (n=888), a PROMISE 2 u bolesnika s kroničnom migrenom (n=1072). Uključeni bolesnici imali su povijest migrene (s aurom ili bez nje) tijekom najmanje 12 mjeseci, prema dijagnostičkim kriterijima Međunarodne klasifikacije glavobolja (engl. *International Classification of Headache Disorders*, ICHD-II ili III).

PROMISE 1: epizodna migrena

PROMISE 1 bilo je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u paralelnim skupinama za ocjenu djelotvornosti i sigurnosti lijeka VYEPTI u preventivnom liječenju epizodnih migrena u odraslih. 665 bolesnika bilo je randomizirano za primanje placeba (N=222), 100 mg eptinezumaba (N=221) ili 300 mg eptinezumaba (N=222) svakih 12 tjedana tijekom 48 tjedana (4 infuzije).

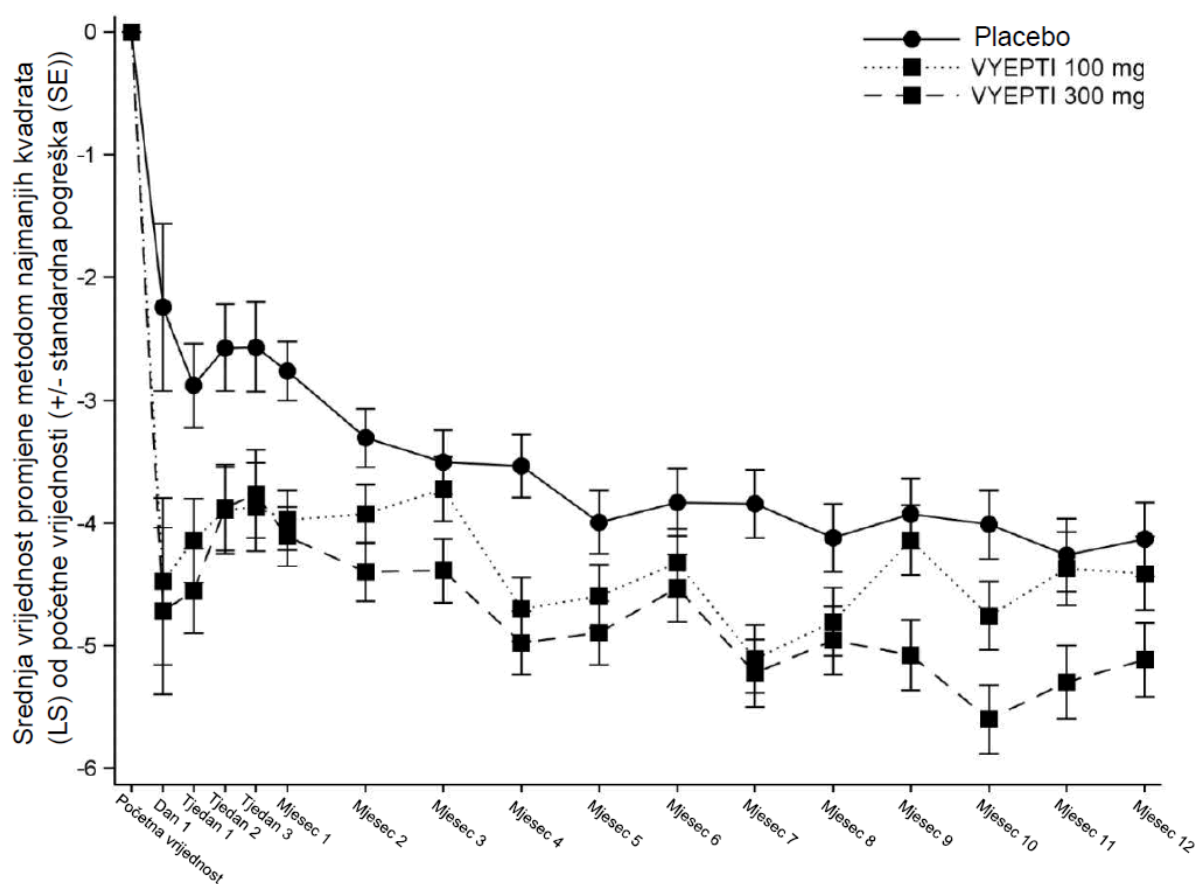
Epizodna je migrena definirana kao ≥ 4 i ≤ 14 dana s glavoboljom od kojih je najmanje četiri dana s migrenom u svakom 28-dnevnom razdoblju tijekom tri mjeseca prije probira i potvrđeno tijekom početnog razdoblja. Bolesnicima je tijekom ispitivanja bilo dopušteno upotrebljavati istodobne lijekove za akutnu primjenu protiv migrene ili glavobolje, uključujući lijekove specifične za migrenu (tj. triptane, derivate ergotamina). Redovita primjena (dulje od 7 dana mjesečno) drugih liječenja za sprječavanje migrene nije bila dopuštena.

Mjera primarnog ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u srednjoj vrijednosti mjesečnog broja dana s migrenom (engl. *monthly migraine days*, MMD) od 1. do 12. tjedna. Mjere sekundarnog ishoda uključivale su stope terapijskog odgovora migrene $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$, što je definirano kao udio bolesnika koji su postigli barem unaprijed određeno postotno smanjenje broja dana s migrenom od 1. do 12. tjedna, stopu terapijskog odgovora migrene $\geq 75\%$ od 1. do 4. tjedna te postotak bolesnika s migrenom na dan nakon primjene prve doze (1. dan).

Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 40 godina (raspon: od 18 do 71 godina), 84 % bile su žene i 84 % bijelci. Na početku je srednja vrijednost mjesečnih dana s migrenom bila 8,6, a stopa bolesnika s migrenom bilo kojeg dana iznosila 31 %. Obje su vrijednosti bile slične u skupinama liječenja.

Smanjenje srednje vrijednosti mjesečnih dana s migrenom u odnosu na placebo za obje doze bilo je opaženo od prvog dana primjene.

Slika 1. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti broja mjesečnih dana s migrenom u ispitivanju PROMISE 1



LS = najmanji kvadrat (engl. *least square*); VYEPTI = eptinezumab

U svakoj je vremenskoj točki za procjenu srednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti primijenjena analiza kovarijance (ANCOVA), koja je uključivala primjenu lijekova za liječenje i profilaksu kao čimbenike te početni broj dana s migrenom kao kontinuirani kovarijat.

Tablica 2: Rezultati primarne i ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti u ispitivanju PROMISE 1 (epizodna migrena)

	VYEPTI 100 mg N=221	VYEPTI 300 mg N=222	Placebo N=222
Broj mjesečnih dana s migrenom (MMD) – 1. – 12. tjedan			
Početna vrijednost	8,7	8,6	8,4
Srednja vrijednost promjene	-3,9	-4,3	-3,2
Razlika od placeba	-0,7	-1,1	
CI ₉₅ %	(-1,3; -0,1)	(-1,7; -0,5)	
<i>p</i> -vrijednost u usporedbi s placebom	0,0182	0,0001	
Bolesnici s odgovorom ≥ 75 % MMD – 1. – 4. tjedan			
Bolesnici s odgovorom	30,8 %	31,5 %	20,3 %
Razlika od placeba	10,5 %	11,3 %	
<i>p</i> -vrijednost u usporedbi s placebom	0,0112	0,0066	
Bolesnici s odgovorom ≥ 75 % MMD – 1. – 12. tjedan			
Bolesnici s odgovorom	22,2 %	29,7 %	16,2 %
Razlika od placeba	6,0 %	13,5 %	
<i>p</i> -vrijednost u usporedbi s placebom	0,1126	0,0007	
Bolesnici s odgovorom ≥ 50 % MMD – 1. – 12. tjedan			
Bolesnici s odgovorom	49,8 %	56,3 %	37,4 %
Razlika od placeba	12,4 %	18,9 %	
<i>p</i> -vrijednost u usporedbi s placebom	0,0085	0,0001	

PROMISE 2: kronična migrena

PROMISE 2 bilo je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano globalno ispitivanje u paralelnim skupinama za ocjenu djelotvornosti i sigurnosti lijeka VYEPTI kao preventivnog liječenja kronične migrene u odraslih. Randomizirano je ukupno 1072 bolesnika koji su primali placebo (N=366), 100 mg eptinezumaba (N=356) ili 300 mg eptinezumaba (N=350) svakih 12 tjedana tijekom 24 tjedna (2 infuzije). Kronična je migrena bila definirana kao ≥ 15 do ≤ 26 dana s glavoboljom, pri čemu je za ≥ 8 dana bilo ocijenjeno da su bili s migrenom tijekom tri mjeseca prije probira, što je potvrđeno tijekom 28-dnevnog početnog razdoblja. Bolesnicima je tijekom ispitivanja bila dopuštena primjena akutnih ili preventivnih lijekova protiv migrene ili glavobolje prema utvrđenom stabilnom režimu (osim onabotulinumtoksinaA).

U ispitivanju je populaciju bio uključen ukupno 431 bolesnik (40 %) s dvostrukom dijagnozom kronične migrene i glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom lijekova (povezano s prekomjernom upotrebom triptana, ergotamina ili kombiniranih analgetika > 10 dana mjesečno ili paracetamola, acetilsalicilatne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova ≥ 15 dana mjesečno) koja je potvrđena tijekom razdoblja probira.

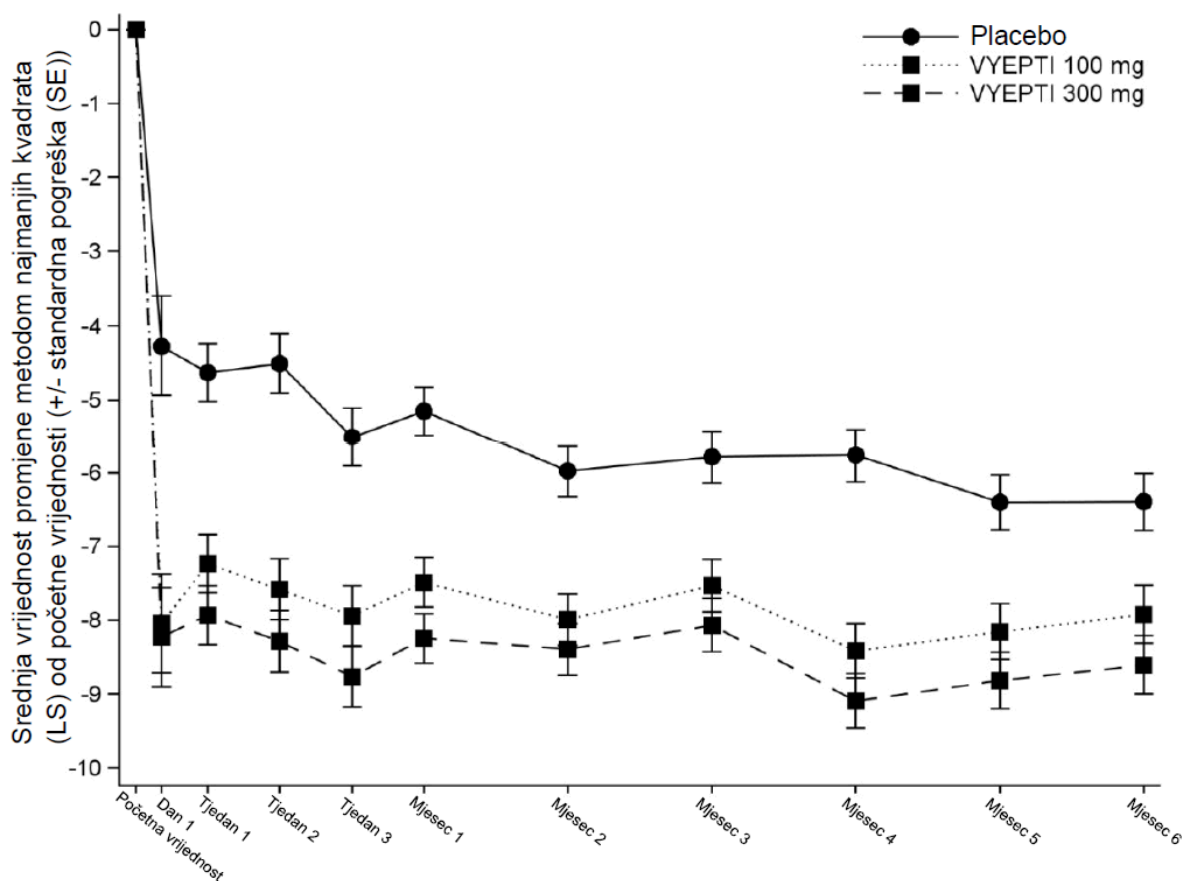
Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bila je promjena od početne vrijednosti u srednjoj vrijednosti mjesečnog broja dana s migrenom (MMD) od 1. do 12. tjedna. Ključne mjere sekundarnog ishoda uključivale su stope terapijskog odgovora migrene od ≥ 50 % i ≥ 75 %, što je definirano kao udio bolesnika koji su postigli unaprijed utvrđeno postotno smanjenje broja dana s migrenom od 1. do 12. tjedna, stopu odgovora migrene ≥ 75 % od 1. do 4. tjedna, postotak bolesnika s migrenom na dan nakon doziranja, smanjenje u prevalenciji migrene od početne vrijednosti do 4. tjedna, promjenu ukupnog rezultata testa utjecaja glavobolje (engl. *Headache Impact Test*, HIT-6) od početne vrijednosti do 12. tjedna (samo doza od 300 mg) te promjenu od početne vrijednosti u broju mjesečnih dana s migrenom tijekom kojih je primijenjen lijek za akutnu bolest, za što se tražila srednja vrijednost od 1. do 12. tjedna (samo doza od 300 mg).

Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 41 godina (raspon: od 18 do 65 godina), 88 % bile su žene i 91 % bijelci. Četrdeset jedan posto bolesnika istodobno su uzimali preventivne lijekove protiv migrene. Pri početnim je vrijednostima srednja vrijednost mjesečnih dana s migrenom bila 16,1 te je

stopa bolesnika s migrenom bilo kojeg dana iznosila 57,6 %. Obje su vrijednosti bile slične u skupinama liječenja.

Smanjenje srednje vrijednosti mjesečnih dana s migrenom u odnosu na placebo za obje doze bilo je opaženo od prvog dana primjene.

Slika 2: Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti broja mjesečnih dana s migrenom u ispitivanju PROMISE 2



LS = najmanji kvadrat (engl. *least square*); VYEPTI = eptinezumab

U svakoj je vremenskoj točki za procjenu srednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti primijenjena analiza kovarijance (ANCOVA), koja je uključivala liječenje kao čimbenik te početni broj dana s migrenom kao kontinuirani kovarijat.

Tablica 3: Rezultati primarne i ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti u ispitivanju PROMISE 2 (kronična migrena)

	VYEPTI 100 mg N=356	VYEPTI 300 mg N=350	Placebo N=366
Broj mjesečnih dana s migrenom (MMD) – 1. – 12. tjedan			
Početna vrijednost	16,1	16,1	16,2
Srednja vrijednost promjene	-7,7	-8,2	-5,6
Razlika od placeba	-2,0	-2,6	
CI ₉₅ %	(-2,9; -1,2)	(-3,5; -1,7)	
p-vrijednost u usporedbi s placebom	< 0,0001	< 0,0001	
Bolesnici s odgovorom ≥ 75 % MMD – 1. – 4. tjedan			
Bolesnici s odgovorom	30,9 %	36,9 %	15,6 %
Razlika od placeba	15,3 %	21,3 %	
p-vrijednost u usporedbi s placebom	< 0,0001	< 0,0001	
Bolesnici s odgovorom ≥ 75 % MMD – 1. – 12. tjedan			
Bolesnici s odgovorom	26,7 %	33,1 %	15,0 %
Razlika od placeba	11,7 %	18,1 %	
p-vrijednost u usporedbi s placebom	0,0001	< 0,0001	
Bolesnici s odgovorom ≥ 50 % MMD – 1. – 12. tjedan			
Bolesnici s odgovorom	57,6 %	61,4 %	39,3 %
Razlika od placeba	18,2 %	22,1 %	
p-vrijednost u usporedbi s placebom	< 0,0001	< 0,0001	
Rezultat HIT-6 – 12. tjedan^a			
Početna vrijednost	65,0	65,1	64,8
Srednja vrijednost promjene	-6,2	-7,3	-4,5
Razlika od placeba	-1,7	-2,9	
CI ₉₅ %	(-2,8; -0,7)	(-3,9; -1,8)	
p-vrijednost u usporedbi s placebom	0,0010	< 0,0001	
Dana mjesečno s upotrebom lijekova za akutno liječenje – 1. – 12. tjedan^{a,b}			
Početna vrijednost	6,6	6,7	6,2
Srednja vrijednost promjene	-3,3	-3,5	-1,9
Razlika od placeba	-1,2	-1,4	
CI ₉₅ %	(-1,7; -0,7)	(-1,9; -0,9)	
p-vrijednost u usporedbi s placebom	< 0,0001	< 0,0001	

^a Mjera ishoda za dozu od 100 mg nije bila unaprijed određena ključna mjera sekundarnog ishoda.

^b Početna je vrijednost bila prosjek tijekom 28-dnevnog razdoblja probira prije liječenja

Bolesnici s dijagnosticiranom glavoboljom uzrokovanom pretjeranom upotrebom lijekova

U 431 (40 %) bolesnika s dijagnosticiranom glavoboljom uzrokovanom pretjeranom upotrebom lijekova (engl. *medication-overuse headache*, MOH) u ispitivanju PROMISE-2, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u MMD-u (od 1. do 12. tjedna) za lijek VYEPTI 100 mg iznosila je -8,4 dana, za VYEPTI 300 mg bila je -8,6 dana i za placebo -5,4 dana (srednja vrijednost promjene u odnosu na placebo od -3,0 dana i -3,2 dana za 100 mg odnosno 300 mg).

DELIVER: neuspješna prethodna preventivna liječenja migrene

VYEPTI je ocijenjen u ispitivanju djelotvornosti i sigurnosti (DELIVER) u bolesnika s epizodnom (n=484) i kroničnom (n=405) migrenom i dokumentiranim neuspješnim dvama do četirima prethodnim preventivnim liječenjima migrene, koje je uključivalo dvostruko slijepo, placebom kontrolirano razdoblje od 24 tjedna i razdoblje dugoročnog nastavka od 48 tjedana.

Ispitivanje je pokazalo da je liječenje lijekom VYEPTI dovelo do srednjeg smanjenja broja dana s migrenom (engl. *Monthly Migrain Days*, MMD) od 1. do 12. tjedna: -4,8 u skupini koja je primala VYEPTI od 100 mg i -5,3 u skupini koja je primala VYEPTI od 300 mg, u usporedbi s -2,1 u skupini koja je primala placebo, što odgovara razlici u odnosu na placebo od -2,7 dana (95% CI: od -3,4 do -2,0) odnosno -3,2 dana (95% CI: od -3,9 do -2,5).

Ispitivanje je također pokazalo da je smanjenje od $\geq 50\%$ u MDD-u od 1. do 12. tjedna postignuto za 42 % bolesnika u skupini koja je primala VYEPTI od 100 mg i za 50 % njih u skupini koja je primala VYEPTI od 300 mg, u usporedbi s 13% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Smanjenje od $\geq 75\%$ u MDD-u od 1. do 12. tjedna postignuto je u 16 % bolesnika u skupini koja je primala VYEPTI od 100 mg i 19 % u skupini koja je primala VYEPTI od 300 mg, u usporedbi s 2 % ispitanika u skupini koja je primala placebo.

Pokazana djelotvornost u razdoblju liječenja koje je kontrolirano placebom održala se do 72 tjedna liječenja lijekom VYEPTI u razdoblju nastavka ispitivanja.

Podaci o sigurnosti bili su dosljedni sa sigurnosnim profilom lijeka VYEPTI kako je opisano u dijelu 4.8.

RELIEF: uvođenje preventivnog liječenja tijekom napadaja migrene

VYEPTI je ocijenjen u ispitivanju djelotvornosti i sigurnosti (RELIEF) u bolesnika s od 4 do 15 broja dana s migrenom mjesečno ($n = 480$). Bolesnici su primili VYEPTI ili placebo u roku od 1 do 6 sati nakon početka umjerenog do teškog napadaja migrene.

Ispitivanje podržava liječenje lijekom VYEPTI kad se uvede tijekom umjerenog do teškog napadaja migrene, pokazuje statistički značajno skraćanje vremena do prestanka glavobolje ($p < 0,001$; medijan vremena 4 sata u usporedbi s 9 sati) i rješavanja simptoma za većinu uznemirujućih simptoma ($p < 0,001$; medijan vremena 2 sata u usporedbi s 3 sata) u usporedbi s placebom u bolesnika podobnih za preventivno liječenje migrene. U više bolesnika s migrenom liječenih lijekom VYEPTI došlo je do prestanka glavobolje (24 % u usporedbi s 12 %) i izostanka većine uznemirujućih simptoma (56 % u usporedbi s 36 %) nakon 2 sata u usporedbi s placebom ($p < 0,001$) te je u roku od prva 24 sata nakon infuzije manje bolesnika trebalo lijek za hitno ublažavanje simptoma nakon liječenja lijekom VYEPTI u usporedbi s placebom ($p < 0,001$).

Podaci o sigurnosti bili su dosljedni sa sigurnosnim profilom lijeka VYEPTI kako je opisano u dijelu 4.8.

PREVAIL: dugoročno ispitivanje

Lijek VYEPTI 300 mg intravenskom je infuzijom primijenjen svakih 12 tjedana tijekom do 96 tjedana u 128 bolesnika s kroničnom migrenom. Primarni je cilj bio ocijeniti dugoročnu sigurnost nakon ponovljenih doza lijeka VYEPTI. Sekundarni su ciljevi uključivali karakterizaciju profila farmakokinetike i imunogenosti za lijek VYEPTI (dio 4.8) i ocjenu terapijskog učinka lijeka VYEPTI na nekoliko ishoda koje su prijavili bolesnici, a koji su povezani s migrenom i kvalitetom života, uključujući test utjecaja glavobolje (engl. *Headache Impact Test*, HIT-6). Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 41,5 godina (raspon: od 18 do 65 godina), 85 % bile su žene, 95 % bili su bijelci te je 36 % njih istodobno uzimalo preventivni lijek protiv migrene. Srednja vrijednost broja dana s migrenom za 28-dnevno razdoblje tijekom tri mjeseca prije probira iznosila je 14,1 dan. Ukupno je 100 bolesnika (78,1 %) završilo ispitivanje (104. tjedan). Utjecaj na bolesnike na početku bio je težak s ukupnom srednjom vrijednosti rezultata testa HIT-6 od 65. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do 104. tjedna iznosila je -9,7 ($p < 0,0001$). Sigurnosni je profil bio dosljedan sa sigurnosnim profilom opaženim u randomiziranim, placebom kontroliranim ispitivanjima te je održani utjecaj na ishode relevantne za bolesnika opažen do 96 tjedana.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka VYEPTI u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u preventivnom liječenju migrene (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Budući da se lijek VYEPTI primjenjuje intravenski, on je 100 % bioraspoloživ. Eptinezumab pokazuje linearnu farmakokinetiku te se izloženost povećava proporcionalno s dozama od 10 do 1000 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon prve doze tijekom rasporeda doziranja jednom svakih 12 tjedana. Medijan vremena do najveće koncentracije ($C_{\max}$) je 30 minuta (kraj infuzije), dok je prosječni terminalni poluvijek eliminacije 27 dana. Srednja vrijednost omjera akumulacije na temelju $C_{\max}$ i $AUC_{0-\tau}$ iznosi 1,08 odnosno 1,15.

Apsorpcija

Lijek VYEPTI primjenjuje se intravenskom infuzijom koja zaobilazi ekstravaskularnu apsorpciju te je 100 % bioraspoloživ. Medijan vremena do vršne koncentracije postignut je u vrijeme kraja infuzije (30 minuta).

Distribucija

Središnji volumen distribucije (V_c) za eptinezumab bio je približno 3,7 litara.

Biotransformacija

Očekuje se da će se eptinezumab razgraditi putem proteolitičkih enzima u male peptide i aminokiseline.

Eliminacija

Prividni klirens eptinezumaba bio je 0,15 l/dan, dok je terminalni poluvijek eliminacije bio približno 27 dana.

Posebne populacije

Analizom populacijske farmakokinetike koja je uključila 2123 ispitanika istražen je učinak dobi, spola, etničke pripadnosti i tjelesne težine na farmakokinetiku eptinezumaba. U odnosu na ispitanika tjelesne težine od 70 kg, izloženost eptinezumabu u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika tjelesne težine od 190 kg bila je 52 % manja, dok bi u ispitanika tjelesne težine od 39 kg bila do 50 % veća. Međutim, na temelju ocjene odnosa izloženosti i odgovora, tjelesna težina nije utjecala na kliničku djelotvornost. Nije potrebna prilagodba doze na temelju tjelesne težine. Na farmakokinetiku eptinezumaba nisu utjecali dob (18-71), spol ni rasa na temelju populacijske farmakokinetike. Stoga nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja za ocjenu učinka oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku eptinezumaba. Analizom populacijske farmakokinetike integriranih podataka iz kliničkih ispitivanja lijeka VYEPTI nisu otkrivene nikakve razlike u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre koje bi zahtijevale prilagodbu doze. Nisu dostupni podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, juvenilne toksičnosti ili reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Genotoksičnost i karcinogeneza

Izravna interakcija eptinezumaba i DNA ili drugog kromosomskog materijala nije vjerojatna. Ocjene potencijalne genotoksičnosti nisu se smatrale nužnima te nisu ni provedene.

Budući da opsežnim pregledom literature o inhibiciji CGRP-a nije utvrđen rizik od karcinogenosti te budući da nisu opaženi nalazi proliferativne bolesti povezani s eptinezumabom u dugoročnim ispitivanjima u majmuna, ispitivanje karcinogenosti nije se smatralo nužnim te nije ni provedeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sorbitol (E420)
L-histidin
L-histidinklorid hidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Otopina za infuziju VYEPTI (VYEPTI i 0,9 %-tna otopina natrijevog klorida za injekciju) mora se nakon razrjeđivanja primijeniti infuzijom u roku od osam sati (vidjeti dio 6.6).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati ni protresati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ako se izvadi iz hladnjaka, VYEPTI se mora potrošiti u roku od 7 dana kada se čuva u originalnom pakiranju pri sobnoj temperaturi (do 25 °C) ili baciti. Ako se čuva na višoj temperaturi ili duže vrijeme, mora se baciti.

Nakon razrjeđivanja otopinu za infuziju VYEPTI (VYEPTI i 0,9 %-tna otopina natrijevog klorida za injekciju) možete čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) ili u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon razrjeđivanja otopinu za infuziju lijeka VYEPTI morate infundirati u roku od 8 sati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I, od 4 ml, zatvorena čepom od klorobutilne gume. Čep bočice izrađen je bez lateksa prirodne gume.

VYEPTI 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

VYEPTI je dostupan u pakiranjima od 1 i 3 bočice za jednokratnu upotrebu.

VYEPTI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju

VYEPTI je dostupan u pakiranju od 1 bočice za jednokratnu upotrebu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek je prije primjene potrebno razrijediti. Razrijeđeni lijek treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike kako bi osigurao sterilnost pripremljene otopine za infuziju.

Lijek ne sadrži konzervanse te je namijenjen samo jednokratnoj upotrebi. Sav neupotrijebljeni lijek potrebno je zbrinuti.

Lijek (koncentrat u bočicama) potrebno je prije razrjeđivanja pregledati. Nemojte upotrebljavati ako koncentrat sadrži vidljive čestice ili je замуćen ili je promijenio boju (ako nije bistar do blago opalescentan i bezbojan do smečkasto-žut).

Za doze od 100 mg i 300 mg potrebno je upotrijebiti vrećicu od 100 ml otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije, za pripremu otopine za infuziju lijeka VYEPTI kako je opisano u nastavku. Nikakva druga intravenska otapala ni volumeni ne smiju se upotrebljavati za pripremu otopine za infuziju lijeka VYEPTI.

Pažljivo okrenite otopinu za infuziju lijeka VYEPTI kako biste je potpuno promiješali. Nemojte protresati.

Otopina za infuziju lijeka VYEPTI mora se nakon razrjeđivanja primijeniti infuzijom u roku od 8 sati. Tijekom tog vremena otopinu za infuziju lijeka VYEPTI možete čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) ili u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ako čuvate na temperaturi od 2 °C do 8 °C, pustite da otopina za infuziju lijeka VYEPTI prije infuzije dosegne sobnu temperaturu. **NEMOJTE ZAMRZAVATI.**

VYEPTI doza od 100 mg

Kako biste pripremili otopinu za infuziju lijeka VYEPTI, izvucite 1,0 ml lijeka VYEPTI iz jedne bočice za jednokratnu upotrebu od 100 mg pomoću sterilne igle i štrcaljke. Ubrizgajte 1,0 ml (100 mg) sadržaja u vrećicu od 100 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju.

VYEPTI doza od 300 mg

Kako biste pripremili otopinu za infuziju lijeka VYEPTI, izvucite 1,0 ml lijeka VYEPTI iz tri bočice za jednokratnu upotrebu od 100 mg ili 3,0 ml lijeka VYEPTI iz jedne bočice za jednokratnu upotrebu od 300 mg pomoću sterilne igle i štrcaljke. Ubrizgajte dobivena 3,0 ml (300 mg) sadržaja u vrećicu od 100 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju.

Upute za primjenu infuzije

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene pregledati radi moguće prisutnosti vidljivih čestica ili promjene boje. Nemojte upotrebljavati ako tekućina sadrži vidljive čestice ili je замуćena ili je promijenila boju.

Infuzijom primijenite 100 mg ili 300 mg lijeka VYEPTI kako je propisano, nakon razrjeđivanja sadržaja bočice u vrećici od 100 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju, tijekom približno 30 minuta. Upotrijebite set za intravensku infuziju s ugrađenim ili dodanim filtrom veličine pora od 0,2 ili 0,22 µm. Kada je infuzija završena, liniju isperite s 20 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju.

Lijek VYEPTI nemojte primijeniti kao bolus injekciju.

Nijedan drugi lijek ne smije se primijeniti kroz isti set za infuziju ni miješati s lijekom VYEPTI.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1599/001
EU/1/21/1599/002
EU/1/21/1599/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. siječnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA
U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA
U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

VYEPTI 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
eptinezumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica koncentrata sadrži 100 mg eptinezumaba u 1 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 i voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica

3 bočice

1 ml

3 x 1 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku upotrebu nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati ni protresati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1599/001
EU/1/21/1599/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

VYEPTI 100 mg sterilni koncentrat
eptinezumab
i.v. upotreba nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

VYEPTI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
eptinezumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica koncentrata sadrži 300 mg eptinezumaba u 3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 i voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica
3 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku upotrebu nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati ni protresati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1599/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

VYEPTI 300 mg sterilni koncentrat
eptinezumab
i.v. upotreba nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

3 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

VYEPTI 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

VYEPTI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju

eptinezumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je VYEPTI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati VYEPTI
3. Kako primjenjivati VYEPTI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati VYEPTI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je VYEPTI i za što se koristi

Lijek VYEPTI sadrži djelatnu tvar eptinezumab koja sprječava djelovanje peptida povezanog s kalcitoninskim genom (engl. calcitonin gene-related peptide, CGRP), tvari koja se prirodno pojavljuje u organizmu. Osobe koje pate od migrene mogu imati povišene razine te tvari.

Lijek VYEPTI upotrebljava se za **sprječavanje migrene** u odraslih koji pate od migrene najmanje četiri dana mjesečno.

Lijek VYEPTI može smanjiti broj dana s migrenom i poboljšati kvalitetu vašeg života. Preventivni učinak možete osjetiti dan nakon primanja lijeka.

2. Što morate znati prije nego počnete primati VYEPTI

Nemojte uzimati VYEPTI

- ako ste alergični na eptinezumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek VYEPTI ako imate bolest koja utječe na srce ili krvotok.

VYEPTI može izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Te se reakcije mogu razviti brzo, čak i tijekom primjene lijeka. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojave bilo kakvi simptomi alergijske reakcije, kao što su:

- poteškoće s disanjem
- ubrzan ili oslabljen puls ili iznenadan pad krvnog tlaka, zbog čega osjećate vrtoglavicu ili omaglicu

- oticanje usana ili jezika
- težak svrbež kože ili osip dok primате lijek VYEPTI ili nakon toga

Djeca i adolescenti

Upotreba lijeka VYEPTI ne preporučuje se za djecu ili adolescente mlađe od 18 godina jer nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i VYEPTI

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Poželjno je izbjegavati lijek VYEPTI tijekom trudnoće jer učinci ovog lijeka u trudnica nisu poznati.

Nije poznato prelazi li lijek VYEPTI u majčino mlijeko. Vaš će Vam liječnik pomoći da odlučite hoćete li prestati s dojenjem ili s liječenjem lijekom VYEPTI. Ako dojite ili planirate dojitи dijete, obavijestite svog liječnika prije nego što počnete liječenje lijekom VYEPTI. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojitи dijete i uzimati lijek VYEPTI.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek VYEPTI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Lijek VYEPTI sadrži sorbitol

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako imate nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, ne smijete primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego što primite ovaj lijek ako imate nasljedno nepodnošenje fruktoze.

Lijek VYEPTI sadrži polisorbata

VYEPTI sadrži 0,15 mg polisorbata 80 (E 433) u jednoj dozi od 1 ml. Polisorbata može uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati VYEPTI

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Lijek VYEPTI primjenjuje se kapanjem (infuzijom) u venu. Infuzija traje oko 30 minuta. Lijek VYEPTI primijenit će Vam zdravstveni radnik, koji će pripremitи infuziju prije nego što Vam je primijeniti. Tijekom i nakon infuzije zdravstveni će Vas radnik pratiti u skladu s uobičajenom kliničkom praksom radi znakova alergijske reakcije.

Preporučena doza je 100 mg svakih 12 tjedana. Pojedini bolesnici mogu imati koristi od doze od 300 mg svakih 12 tjedana. Vaš će liječnik odlučiti koja je najbolja doza za Vas i koliko bi dugo liječenje trebalo trajati.

Ako primijenite više lijeka VYEPTI nego što ste trebali

Budući da će Vam lijek primijeniti zdravstveni radnik, nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka VYEPTI. Obavijestite svojeg liječnika ako smatrate da se to dogodilo.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek VYEPTI

Ako ste propustili dozu, Vaš će liječnik odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava – možda će Vam trebati hitno liječenje:

Česte: mogu se pojaviti u do 1 od 10 osoba:

- **alergijske i druge reakcije povezane s infuzijom**

Reakcije se mogu razviti brzo tijekom infuzije. Simptomi alergijskih reakcija:

- poteškoće s disanjem
- ubrzani ili oslabljen puls
- iznenadan pad krvnog tlaka, zbog čega osjećate vrtoglavicu ili omaglicu
- oticanje usana ili jezika
- težak svrbež kože, osip

Ozbiljne alergijske reakcije su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Ostali simptomi koji se mogu javiti povezano s infuzijom uključuju respiratorne simptome (začepljenost ili curenje iz nosa, iritacija grla, kašalj, kihanje, nedostatak zraka) i osjećaj umora. Ovi simptomi obično nisu ozbiljni i kratkog su trajanja.

Druge nuspojave mogu se pojaviti prema sljedećoj učestalosti:

Česte: mogu se pojaviti u do 1 od 10 osoba:

- umor

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati VYEPTI**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati ni protresati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ako se izvadi iz hladnjaka, VYEPTI se mora držati na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) u originalnom pakiranju i potrošiti u roku od 7 dana ili baciti. Nemojte vraćati VYEPTI natrag u hladnjak nakon što ga iz njega izvadite.

Nakon razrijeđivanja otopinu možete čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) ili u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Razrijeđena otopina za infuziju mora se primijeniti u roku od 8 sati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da otopina sadrži vidljive čestice ili je zamućena ili je promijenila boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VYEPTI sadrži

- Djelatna tvar je eptinezumab.
- Jedna bočica koncentrata od 100 mg sadrži 100 mg eptinezumaba u 1 ml.
- Jedna bočica koncentrata od 300 mg sadrži 300 mg eptinezumaba u 3 ml.
- Drugi sastojci su sorbitol (E420), L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako VYEPTI izgleda i sadržaj pakiranja

Koncentrat za otopinu za infuziju VYEPTI bistar je do blago mliječnog izgleda, bezbojan do smečkasto-žut. Jedna bočica sadrži koncentrat u prozirnoj staklenoj bočici s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnim zatvaračem.

VYEPTI 100 mg koncentrat dostupan je u pakiranjima od 1 i 3 bočice za jednokratnu upotrebu.

VYEPTI 300 mg koncentrat dostupan je u pakiranju od 1 bočice za jednokratnu upotrebu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +420 242 434 222

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E
Τηλ: +30 214 444 9670

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Swixx Biopharma M.A.E
Τηλ: +30 214 444 9670

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Swixx Biopharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4600 720

Portugal

Lundbeck Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Unipessoal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Swixx Biopharma S.R.L
Tel: +40 37 1530 850

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 40 699 8200

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za razrjeđivanje i primjenu

Lijek je prije primjene potrebno razrijediti. Razrijeđeni lijek treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptičke tehnike kako bi osigurao sterilnost pripremljene otopine za infuziju.

Lijek ne sadrži konzervanse te je namijenjen samo jednokratnoj upotrebi. Sav neupotrijebljeni lijek potrebno je zbrinuti.

Lijek (koncentrat u bočicama) potrebno je prije razrjeđivanja pregledati. Nemojte upotrebljavati ako koncentrat sadrži vidljive čestice ili je zamućen ili ako je promijenjene boje (ako nije bistar do blago opalescentan, bezbojan do blago smečkasto-žut).

Za doze od 100 mg i 300 mg, potrebno je upotrijebiti vrećicu od 100 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju, za pripremu otopine za infuziju lijeka VYEPTI kako je opisano u nastavku. Nikakva druga intravenska otapala ni volumeni ne smiju se upotrebljavati za pripremu otopine za infuziju lijeka VYEPTI.

Pažljivo okrenite otopinu za infuziju lijeka VYEPTI kako biste je potpuno promiješali. Nemojte protresati.

Otopina za infuziju lijeka VYEPTI mora se nakon razrjeđivanja primijeniti infuzijom u roku od 8 sati. Tijekom tog vremena otopinu za infuziju lijeka VYEPTI možete čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) ili u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ako je čuvate na temperaturi od 2 °C do 8 °C, pustite da otopina za infuziju lijeka VYEPTI prije infuzije dosegne sobnu temperaturu. **NEMOJTE ZAMRZAVATI.**

- **VYEPTI doza od 100 mg**

Kako biste pripremili otopinu za infuziju lijeka VYEPTI, izvucite 1,0 ml lijeka VYEPTI iz jedne bočice za jednokratnu upotrebu od 100 mg pomoću sterilne igle i štrcaljke. Ubrizgajte 1,0 ml (100 mg) sadržaja u vrećicu od 100 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju.

- **VYEPTI doza od 300 mg**

Kako biste pripremili otopinu za infuziju lijeka VYEPTI, izvucite 1,0 ml lijeka VYEPTI iz tri bočice za jednokratnu upotrebu od 100 mg ili 3,0 ml lijeka VYEPTI iz jedne bočice za jednokratnu upotrebu od 300 mg pomoću sterilne igle i štrcaljke. Ubrizgajte dobivena 3,0 ml (300 mg) sadržaja u vrećicu od 100 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju.

Upute za primjenu infuzije

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene pregledati radi moguće prisutnosti vidljivih čestica ili promjene boje. Nemojte upotrebljavati ako tekućina sadrži vidljive čestice ili je zamućena ili je promijenila boju.

Infuzijom primijenite 100 mg ili 300 mg lijeka VYEPTI kako je propisano, nakon razrjeđivanja sadržaja bočice u vrećici od 100 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju, tijekom približno 30 minuta. Upotrijebite set za intravensku infuziju s ugrađenim ili dodanim filtrom veličine pora od 0,2 ili 0,22 µm. Ako je infuzija završena, liniju isperite s 20 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju.

Lijek VYEPTI nemojte primijeniti kao bolus injekciju.

Nijedan drugi lijek ne smije se primijeniti kroz isti set za infuziju ni miješati s lijekom VYEPTI.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.