

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VYEPTI 100 mg concentrato per soluzione per infusione.

VYEPTI 300 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VYEPTI 100 mg concentrato per soluzione per infusione

Ciascun flaconcino contiene 100 mg di eptinezumab/mL.

VYEPTI 300 mg concentrato per soluzione per infusione

Ciascun flaconcino contiene 300 mg di eptinezumab/3 mL.

Eptinezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto nelle cellule del lievito *Pichia pastoris*.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 40,5 mg di sorbitolo/mL e 0,15 mg di polisorbato 80 in ogni mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato per soluzione per infusione è trasparente o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro, con un pH di 5,5-6,1 e una osmolalità di 290-350 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VYEPTI è indicato per la profilassi dell'emicrania negli adulti, con almeno 4 giorni di emicrania al mese.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'emicrania. L'infusione di VYEPTI deve essere iniziata e supervisionata da un operatore sanitario.

Posologia

La dose raccomandata è di 100 mg, somministrata per via endovenosa ogni 12 settimane. Alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da una dose di 300 mg, somministrata mediante infusione endovenosa, ogni 12 settimane (vedere paragrafo 5.1).

La necessità di aumentare la dose deve essere valutata entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. Quando si cambia dosaggio, la prima dose del nuovo regime deve essere somministrata alla data della somministrazione programmata successiva.

Il beneficio complessivo e la continuazione del trattamento devono essere valutati 6 mesi dopo l'inizio della terapia. Qualunque ulteriore decisione in merito alla continuazione del trattamento deve essere su base individuale, per ogni singolo paziente.

Popolazioni speciali

Anziani (di età pari o superiore a 65 anni)

Nei pazienti di età ≥ 65 anni, sono disponibili dati limitati sull'uso di VYEPTI. Nei pazienti anziani, non sono necessari adattamenti della dose, in quanto la farmacocinetica di eptinezumab non è influenzata dall'età.

Compromissione renale/compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione renale o epatica, non sono necessari adattamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di VYEPTI nei bambini di età compresa tra 6 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Attualmente non ci sono dati disponibili.

Nei bambini di età inferiore a 6 anni, per la profilassi dell'emicrania, non esiste alcuna indicazione specifica per un uso di VYEPTI.

Modo di somministrazione

VYEPTI deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa dopo diluizione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Dopo la diluizione VYEPTI va infuso per circa 30 minuti.

L'operatore sanitario che somministra l'infusione deve osservare o monitorare i pazienti durante e dopo l'infusione, come previsto dalla normale pratica clinica.

Non somministrare VYEPTI come iniezione in bolo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Pazienti con patologie cardiovascolari, neurologiche o psichiatriche

I pazienti con anamnesi di patologie cardiovascolari clinicamente significative (es., cardiopatia ischemica, vasculopatie cerebrali, ischemia cerebrale o eventi tromboembolici), sono stati esclusi dagli studi clinici (vedere paragrafo 5.1). Per i pazienti con malattie cardiovascolari e/o fattori di rischio cardiovascolare, quali diabete, malattie circolatorie e iperlipidemia, sono disponibili dati limitati sulla sicurezza.

I pazienti con una anamnesi di patologie neurologiche o i pazienti con patologie psichiatriche non controllate e/o non trattate sono stati esclusi dagli studi clinici. Per questi pazienti sono disponibili dati limitati sulla sicurezza.

Ipersensibilità grave

Sono state osservate reazioni da grave ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, che possono svilupparsi entro qualche minuto dopo l'infusione. La maggior parte delle reazioni da ipersensibilità si è manifestata durante l'infusione e non era di grave entità (vedere paragrafo 4.8). Se si verifica una reazione di grave ipersensibilità, interrompere immediatamente la somministrazione di VYEPTI e iniziare la terapia appropriata. Se la reazione da ipersensibilità non è grave, la continuazione del trattamento con VYEPTI è a discrezione del medico curante, tenendo conto del rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente.

Eccipienti

VYEPTI contiene sorbitolo (E420). Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale, se non strettamente necessario.

Prima di somministrare il presente medicinale, raccogliere l'anamnesi dettagliata relativa ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Eptinezumab non è metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450. Di conseguenza, si considerano improbabili le interazioni di eptinezumab con farmaci concomitanti che sono substrati, induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di eptinezumab in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali con eptinezumab non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È noto che le IgG umane attraversano la barriera placentare; pertanto, eptinezumab può essere trasmesso dalla madre al feto in sviluppo.

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di VYEPTI durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti la presenza di eptinezumab nel latte materno, gli effetti sui neonati allattati con latte materno o sulla produzione di latte. È noto che nei primi giorni dopo la nascita, le IgG umane vengono escrete nel latte materno e la loro concentrazione diminuisce rapidamente nel periodo immediatamente successivo; di conseguenza, in questo breve lasso di tempo, un rischio per i neonati allattati con latte materno non può essere escluso. Successivamente, durante l'allattamento, è possibile prendere in considerazione l'uso di eptinezumab, solo se clinicamente necessario.

Fertilità

L'effetto di eptinezumab sulla fertilità umana non è stato valutato. Studi su animali con eptinezumab, non hanno mostrato alcun impatto sulla fertilità femminile e maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

VYEPTI non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici sono stati trattati con VYEPTI oltre 5 900 pazienti. Di questi, circa 3 000 sono stati esposti per almeno 6 mesi e 1 600 per almeno 1 anno.

Negli studi clinici controllati con placebo per il trattamento preventivo dell'emicrania, le reazioni avverse più comuni sono state ipersensibilità e reazioni correlate a infusione (vedere di seguito). La maggior parte delle reazioni da ipersensibilità si è manifestata durante l'infusione e non era di grave entità. Gli eventi avversi in sede di infusione si sono manifestati di rado e in percentuali simili sia nei pazienti trattati con VYEPTI che in quelli trattati con placebo (< 1%), senza un nesso evidente con la dose di VYEPTI. L'evento avverso in sede di infusione che si è manifestato con maggiore frequenza è stato lo stravasamento in sede di infusione, che si è manifestato in < 0,5% dei pazienti trattati con VYEPTI e con placebo.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse verificatesi durante gli studi clinici e l'esperienza successiva all'immissione in commercio (tabella 1) sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e la frequenza. Le frequenze sono state valutate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1\,000$, < 1/100); raro ($\geq 1/10\,000$, < 1/1\,000); molto raro (< 1/10\,000).

Tabella 1 Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito per la reazione avversa	Categoria di frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni da ipersensibilità	Comune
	Reazione anafilattica	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione correlata a infusione	Comune
	Stanchezza	Comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni da ipersensibilità e correlate a infusione

Sono state osservate reazioni da grave ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, che possono svilupparsi entro qualche minuto dall'infusione (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni anafilattiche osservate hanno incluso sintomi di ipotensione e difficoltà respiratorie e hanno portato all'interruzione di VYEPTI. Negli studi clinici, sono state osservate altre reazioni da ipersensibilità, incluse angioedema, orticaria, rossore, eruzione cutanea e prurito, in circa il 4% e il 3% dei pazienti che hanno ricevuto, rispettivamente, la dose da 300 mg e da 100 mg, e nel 2% dei pazienti che hanno ricevuto placebo (soluzione fisiologica).

Altri sintomi segnalati in associazione con l'infusione di eptinezumab includono sintomi respiratori (congestione nasale, rinorrea, irritazione della gola, tosse, starnuto, dispnea) e stanchezza (vedere sotto). La maggior parte di questi eventi è stata di natura non grave e transitoria.

Stanchezza

Negli studi clinici controllati con placebo, circa il 3% dei pazienti che hanno assunto eptinezumab e il 2% dei pazienti che hanno assunto placebo hanno manifestato stanchezza. La stanchezza era più

frequente il giorno della prima infusione. Dopo la prima settimana, e con le infusioni successive, la stanchezza è stata osservata con incidenze inferiori paragonabili al placebo.

Immunogenicità

Negli studi registrativi (*pivotal*) controllati con placebo, con durata del trattamento compresa tra 3 e 12 mesi, l'incidenza degli anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) e degli anticorpi neutralizzanti (*neutralizing antibodies*, NAb) è stata, rispettivamente, del 15,4% e del 6,3%. Gli ADA hanno raggiunto il picco alla 24^a settimana e, successivamente, hanno mostrato una diminuzione costante anche dopo le somministrazioni successive ogni 12 settimane.

In studi a lungo termine a dose ripetuta, con durata del trattamento di almeno 1 anno, l'incidenza di ADA e NAb è stata compresa, rispettivamente, tra il 18% e il 21% e tra il 4% e il 7%. Nello studio PREVAIL, in cui i pazienti hanno ricevuto fino a 8 infusioni, gli ADA si sono sviluppati nel 18% dei pazienti mentre i NAb si sono sviluppati nel 7% dei pazienti. Il 5,3% dei pazienti era positivo agli anticorpi anti-farmaco alla 48^a settimana, il 4% era ADA positivo alla 72^a settimana e tutti i pazienti, fatta eccezione per uno solo perso al controllo (*follow-up*), erano ADA negativi alla 104^a settimana (l'ultima valutazione dello studio).

Negli studi clinici, le concentrazioni plasmatiche di eptinezumab sono risultate inferiori nei pazienti che avevano sviluppato gli anticorpi anti-eptinezumab. Negli studi clinici non sono state riscontrate evidenze circa l'impatto dello sviluppo di anticorpi anti-eptinezumab sull'efficacia o sulla sicurezza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi fino a 1 000 mg sono state somministrate per via endovenosa nell'uomo senza problemi di tollerabilità o reazioni avverse clinicamente significative.

In caso di sovradosaggio, si deve ricorrere al trattamento sintomatico del paziente e, se necessario, mettere in atto appropriate misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, antagonisti del peptide correlato al gene della calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP), codice ATC: N02CD05.

Meccanismo d'azione

Eptinezumab è un anticorpo ricombinante umanizzato IgG1 (immunoglobulina IgG1) che si lega alle forme α - e β - del ligando umano del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) con bassa affinità, dell'ordine di picomoli (rispettivamente, 4 e 3 pM Kd). Eptinezumab impedisce l'attivazione dei recettori del CGRP e, pertanto, l'effetto a cascata degli eventi fisiologici legati all'insorgenza degli attacchi di emicrania.

Eptinezumab inibisce l'infiammazione e la vasodilatazione neurogene mediate dalle forme α e β del CGRP.

Eptinezumab è altamente selettivo (> 100 000 volte vs i neuropeptidi correlati quali amilina, calcitonina, adrenomedullina e intermedina).

Efficacia e sicurezza clinica

VYEPTI (eptinezumab) è stato valutato per il trattamento preventivo dell'emicrania, in due studi di riferimento (*pivotali*) controllati con placebo: PROMISE 1 è stato condotto su pazienti con emicrania episodica (n=888) e PROMISE 2 su pazienti con emicrania cronica (n=1 072). I pazienti arruolati presentavano un'anamnesi di emicrania (con o senza aura) di almeno 12 mesi, secondo i criteri diagnostici della Classificazione Internazionale delle Cefalee (*International Classification of Headache Disorders, ICHD-II o III*).

PROMISE 1: emicrania episodica

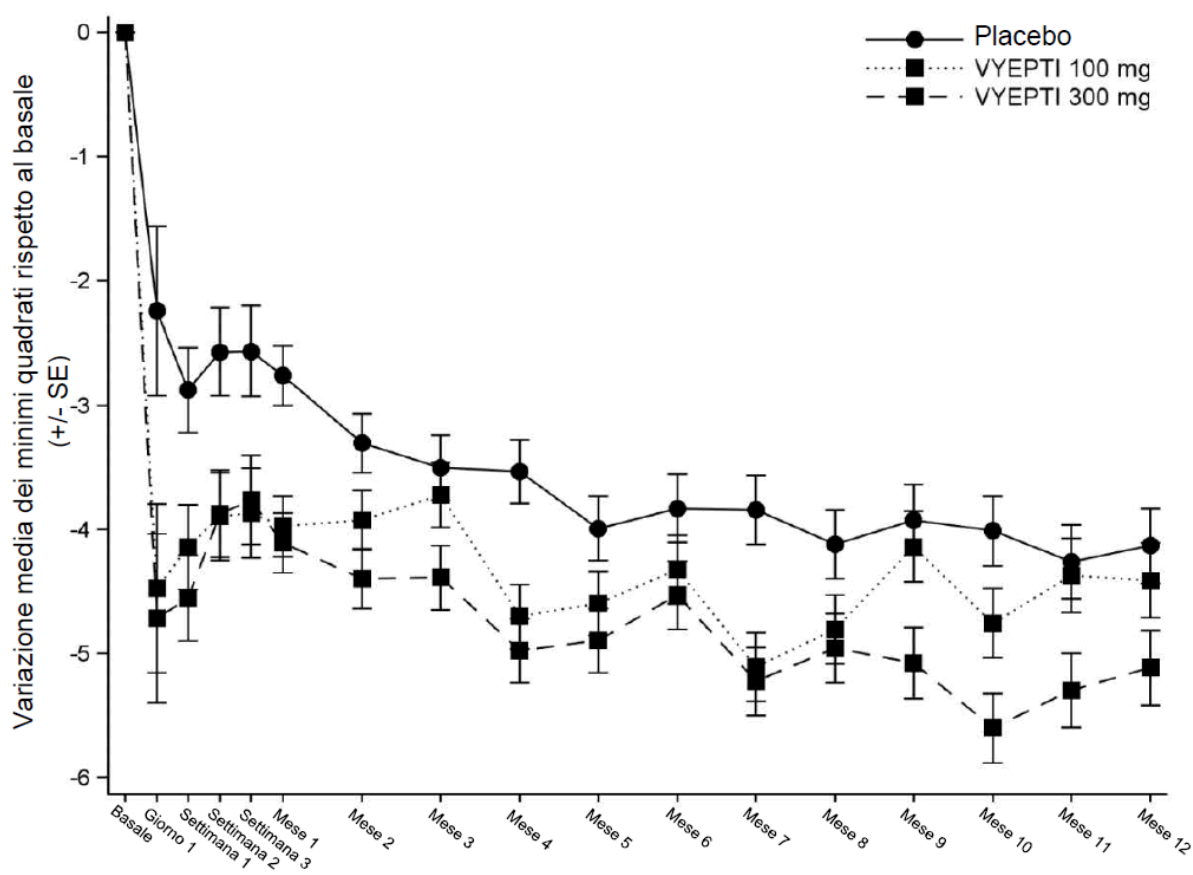
PROMISE 1 è stato uno studio a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di VYEPTI per il trattamento preventivo dell'emicrania episodica negli adulti. 665 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo (N=222), eptinezumab 100 mg (N=221) o eptinezumab 300 mg (N=222), ogni 12 settimane per 48 settimane (4 infusioni). L'emicrania episodica era definita come numero di giorni di cefalea ≥ 4 e ≤ 14 , dei quali almeno 4 dovevano essere giorni di emicrania in ciascun periodo di 28 giorni nei 3 mesi precedenti lo screening e confermati durante il periodo basale. Durante lo studio, ai pazienti era consentito assumere medicinali concomitanti per l'emicrania acuta o la cefalea, compresi medicinali specifici per l'emicrania (cioè, triptani, derivati dell'ergotamina). Non era consentito l'uso regolare (per più di 7 giorni al mese) di altri trattamenti per la prevenzione dell'emicrania.

L'obiettivo di efficacia primario (*endpoint primario*) era la variazione rispetto al valore basale del numero medio di giorni di emicrania per mese (MMD) nelle settimane 1-12. Gli obiettivi secondari chiave (*endpoint secondari*) comprendevano tassi di risposta per l'emicrania $\geq 50\%$ e $\geq 75\%$, definiti come la percentuale di pazienti che raggiungevano almeno la riduzione percentuale specificata dei giorni di emicrania nelle settimane 1-12, un tasso di risposta al trattamento dell'emicrania $\geq 75\%$ nelle settimane 1-4 e la percentuale di pazienti con emicrania il giorno successivo alla prima dose (1° giorno).

I pazienti avevano un'età media di 40 anni (intervallo: 18-71 anni), l'84% era di sesso femminile e l'84% era bianco. Al basale, il numero medio di giorni di emicrania per mese era 8,6 e la percentuale di pazienti con emicrania in un determinato giorno era del 31%; entrambi i dati erano simili fra i gruppi di trattamento.

La riduzione del numero medio di giorni di emicrania per mese, rispetto al placebo, per entrambe le dosi, è stata osservata dal primo giorno successivo alla somministrazione.

Figura 1. PROMISE 1, variazione media rispetto al valore basale dei giorni di emicrania per mese



VYEPTI = eptinezumab

A ogni punto di rilevamento temporale, per stimare la variazione media rispetto al valore basale, è stata utilizzata un'analisi ANCOVA che, come covariata continua, al basale, includeva fattori quali il trattamento e l'uso di medicinali profilattici e i giorni di emicrania.

Tabella 2. PROMISE 1, risultati degli obiettivi di efficacia primari e secondari chiave (endpoint) (emicrania episodica)

	VYEPTI 100 mg N=221	VYEPTI 300 mg N=222	Placebo N=222
Giorni di emicrania per mese (monthly migraine day, MMD) – Settimane 1-12			
Basale	8,7	8,6	8,4
Variazione media	-3,9	-4,3	-3,2
Differenza rispetto al placebo	-0,7	-1,1	
IC _{95%}	(-1,3; -0,1)	(-1,7; -0,5)	
Valore <i>p</i> vs placebo	0,0182	0,0001	
≥ 75% risposta MMD – Settimane 1-4			
Risposta	30,8%	31,5%	20,3%
Differenza rispetto al placebo	10,5%	11,3%	
Valore <i>p</i> vs placebo	0,0112	0,0066	
≥ 75% risposta MMD – Settimane 1-12			
Risposta	22,2%	29,7%	16,2%
Differenza rispetto al placebo	6,0%	13,5%	
Valore <i>p</i> vs placebo	0,1126	0,0007	
≥ 50% risposta MMD – Settimane 1-12			
Risposta	49,8%	56,3%	37,4%
Differenza rispetto al placebo	12,4%	18,9%	
Valore <i>p</i> vs placebo	0,0085	0,0001	

PROMISE 2: emicrania cronica

PROMISE 2 è stato uno studio globale a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di VYEPTI per il trattamento preventivo dell'emicrania cronica negli adulti. È stato randomizzato un totale di 1 072 pazienti che hanno ricevuto placebo (N=366), eptinezumab 100 mg (N=356) o eptinezumab 300 mg (N=350), ogni 12 settimane per 24 settimane (2 infusioni). L'emicrania cronica era definita come giorni di cefalea ≥ 15 e ≤ 26 , di cui ≥ 8 erano valutati come giorni di emicrania nei 3 mesi precedenti lo screening e confermati durante il periodo di screening di 28 giorni. Durante lo studio, ai pazienti era consentito assumere medicinali in acuto o come profilassi per l'emicrania o la cefalea, in un regime definito e stabile (fatta eccezione per onabotulinumtossina).

Nella popolazione dello studio è stato arruolato un totale di 431 pazienti (40%) con diagnosi doppia di emicrania cronica e cefalea causata da uso eccessivo di farmaco (associata all'uso eccessivo di triptani, ergotamina o una combinazione di analgesici > 10 giorni/mese, o paracetamolo, acido acetilsalicilico o farmaci antinfiammatori non steroidei ≥ 15 giorni/mese), confermata durante il periodo di screening.

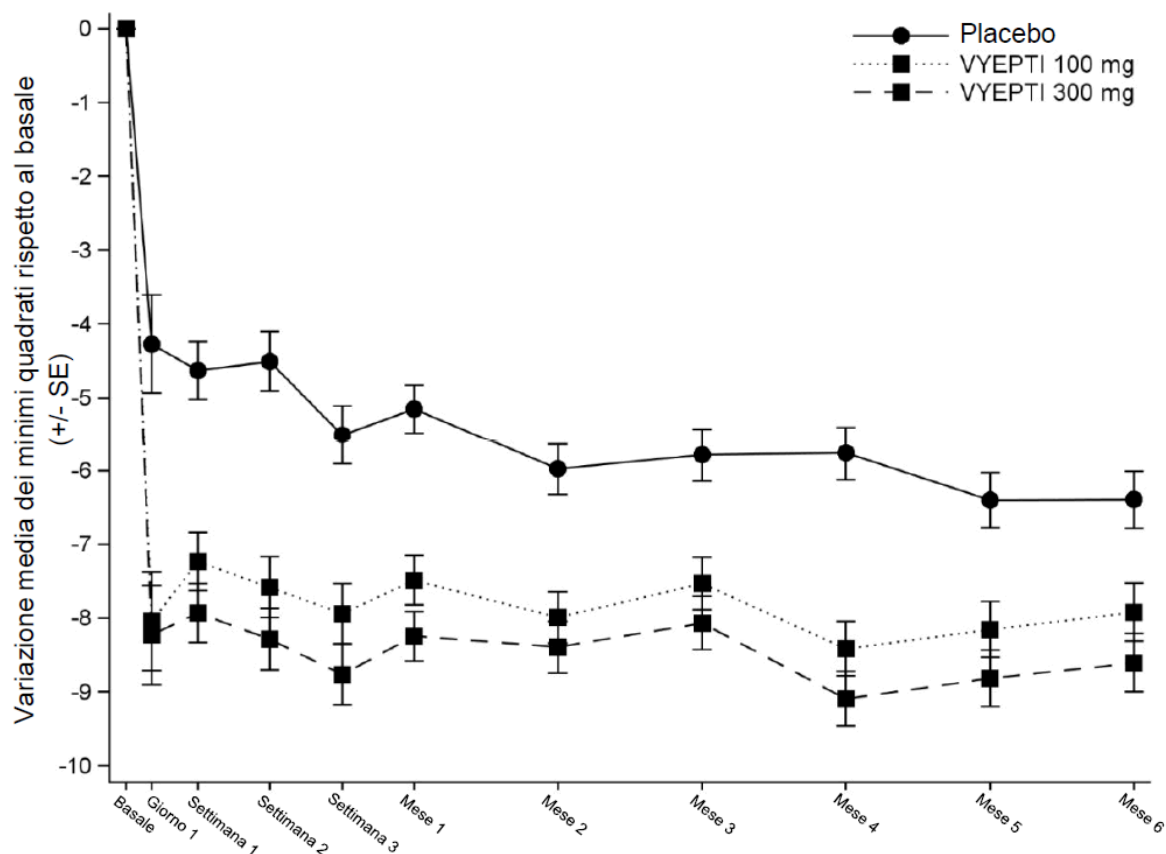
L'obiettivo (endpoint) di efficacia primario chiave era la variazione del valore MMD medio nelle settimane 1-12, rispetto al valore basale. Gli obiettivi secondari di efficacia (endpoint), comprendevano i tassi di risposta per l'emicrania $\geq 50\%$ e $\geq 75\%$, definiti come la percentuale di pazienti che raggiungevano la specificata riduzione percentuale dei giorni di emicrania nelle settimane 1-12, tasso di risposta $\geq 75\%$ nelle settimane 1-4, la percentuale di pazienti con emicrania il giorno successivo la somministrazione, la riduzione nella prevalenza dell'emicrania, rispetto al valore basale, alla 4ª settimana, la variazione rispetto al basale per il punteggio totale del test sull'impatto della cefalea (Headache Impact Test, HIT-6) alla 12ª settimana (solo per la dose 300 mg) e la variazione rispetto al valore basale dei giorni per mese di assunzione dei farmaci per il trattamento dell'attacco acuto di emicrania, media alle settimane 1-12 (solo per la dose 300 mg).

I pazienti avevano un'età media di 41 anni (intervallo: 18-65 anni), l'88% era di sesso femminile e il 91% era bianco. Il 41% dei pazienti stava assumendo, come profilassi, medicinali concomitanti per l'emicrania. Al basale, il numero medio di giorni di emicrania per mese era 16,1 e la percentuale di

pazienti con emicrania in un determinato giorno era del 57,6%; entrambi i dati erano simili fra i gruppi di trattamento.

La riduzione del numero medio di giorni di emicrania per mese, rispetto al placebo per entrambe le dosi è stata osservata dal primo giorno successivo alla somministrazione.

Figura 2. PROMISE 2, variazione media rispetto al valore basale dei giorni di emicrania per mese



VYEPTI = eptinezumab

A ogni punto di rilevamento temporale, per stimare la variazione media, rispetto al basale, è stata utilizzata un'analisi ANCOVA che, come covariata continua, al basale, includeva fattori quali il trattamento e i giorni di emicrania.

Tabella 3. PROMISE 2, risultati degli obiettivi di efficacia primari e secondari chiave (endpoint) (emicrania cronica)

	VYEPTI 100 mg N=356	VYEPTI 300 mg N=350	Placebo N=366
Giorni di emicrania per mese (monthly migraine day, MMD) – Settimane 1-12			
Basale	16,1	16,1	16,2
Variazione media	-7,7	-8,2	-5,6
Differenza rispetto al placebo	-2,0	-2,6	
IC _{95%}	(-2,9; -1,2)	(-3,5; -1,7)	
Valore <i>p</i> vs placebo	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75% risposta MMD – Settimane 1-4			
Risposta	30,9%	36,9%	15,6%
Differenza rispetto al placebo	15,3%	21,3%	
Valore <i>p</i> vs placebo	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75% risposta MMD – Settimane 1-12			
Risposta	26,7%	33,1%	15,0%
Differenza rispetto al placebo	11,7%	18,1%	
Valore <i>p</i> vs placebo	0,0001	< 0,0001	
≥ 50% risposta MMD – Settimane 1-12			
Risposta	57,6%	61,4%	39,3%
Differenza rispetto al placebo	18,2%	22,1%	
Valore <i>p</i> vs placebo	< 0,0001	< 0,0001	
Punteggio HIT-6 – 12^a settimana			
Basale	65,0	65,1	64,8
Variazione media	-6,2	-7,3	-4,5
Differenza rispetto al placebo	-1,7	-2,9	
IC _{95%}	(-2,8; -0,7)	(-3,9; -1,8)	
Valore <i>p</i> vs placebo	0,0010	< 0,0001	
Giorni per mese con uso di medicinali in acuto – 1-12^{a,b} settimane			
Basale	6,6	6,7	6,2
Variazione media	-3,3	-3,5	-1,9
Differenza rispetto al placebo	-1,2	-1,4	
IC _{95%}	(-1,7; -0,7)	(-1,9; -0,9)	
Valore <i>p</i> vs placebo	< 0,0001	< 0,0001	

^a L'obiettivo (endpoint) per la dose da 100 mg non era un obiettivo (endpoint) secondario chiave pre-specificato.

^b Per linea basale si intende la media nel periodo di screening di 28 giorni, prima dell'inizio del trattamento

Pazienti con diagnosi di cefalea causata da uso eccessivo di farmaco

In PROMISE 2, nei 431 (40%) pazienti con diagnosi di cefalea causata da uso eccessivo di farmaco (MOH), la variazione media per MMD (settimane 1-12), rispetto al basale, è stata di -8,4 giorni per VYEPTI 100 mg, di -8,6 giorni per VYEPTI 300 mg e -5,4 giorni per il placebo (differenza media rispetto al placebo di -3,0 giorni e -3,2 giorni, rispettivamente, per 100 mg e 300 mg).

DELIVER: insuccessi di precedenti trattamenti preventivi per l'emicrania

VYEPTI è stato valutato in uno studio di efficacia e sicurezza (DELIVER), in pazienti con emicrania episodica (n=484) e cronica (n=405) e con fallimento documentato di due o quattro classi di trattamenti precedenti per la prevenzione dell'emicrania, che comprendeva un periodo di trattamento di 24 settimane, in doppio cieco, controllato con placebo, e un periodo di estensione a lungo termine di 48 settimane.

Lo studio ha dimostrato che il trattamento con VYEPTI ha portato a una riduzione del numero medio di giorni di emicrania per mese (MMD) fra la 1^a e la 12^a settimana: -4,8 nel gruppo con VYEPTI 100 mg e -5,3 nel gruppo con VYEPTI 300 mg, rispetto a -2,1 nel gruppo con placebo, il che corrisponde a una differenza rispetto al placebo, rispettivamente, di -2,7 giorni (IC 95%: da -3,4 a -2,0) e -3,2 giorni (IC 95%: da -3,9 a -2,5).

Lo studio ha inoltre mostrato che una riduzione $\geq 50\%$ del MMD fra la 1^a e la 12^a settimana, è stata ottenuta nel 42% del gruppo con VYEPTI 100 mg e nel 50% del gruppo con VYEPTI 300 mg, rispetto al 13% del gruppo con placebo. La riduzione $\geq 75\%$ del MMD fra la 1^a e la 12^a settimana è stata raggiunta nel 16% del gruppo con VYEPTI 100 mg e nel 19% del gruppo con VYEPTI 300 mg, rispetto al 2% dei soggetti nel gruppo con placebo.

L'efficacia dimostrata nel periodo di trattamento controllato con placebo è stata mantenuta, nel periodo di estensione, fino alla 72^a settimana di trattamento con VYEPTI.

I dati sulla sicurezza sono coerenti con il profilo di sicurezza di VYEPTI, come descritto nel paragrafo 4.8.

RELIEF: inizio di un trattamento preventivo durante un attacco di emicrania

VYEPTI è stato valutato in uno studio di efficacia e sicurezza (RELIEF) in pazienti con emicrania da 4 a 15 giorni al mese (n=480). I pazienti hanno ricevuto VYEPTI o placebo entro 1-6 ore dall'inizio di un attacco di emicrania, da moderato a grave.

Lo studio supporta che, nei pazienti idonei al trattamento preventivo dell'emicrania, il trattamento con VYEPTI, se iniziato durante un attacco di emicrania, da moderato a grave, dimostra una riduzione statisticamente significativa del tempo di liberazione dal dolore da cefalea ($p < 0,001$; tempo mediano 4 ore vs 9 ore) e di risoluzione del sintomo più fastidioso ($p < 0,001$; tempo mediano 2 ore vs 3 ore), rispetto al placebo. Un maggior numero di pazienti con emicrania trattati con VYEPTI ha anche manifestato la liberazione dal dolore da cefalea (24% vs 12%) e l'assenza di sintomi più fastidiosi (56% vs 36%) a 2 ore, rispetto al placebo ($p < 0,001$). Inoltre, entro le prime 24 ore dall'infusione, un minor numero di pazienti ha avuto bisogno di farmaci di salvataggio di pronto intervento, dopo il trattamento con VYEPTI, rispetto al placebo ($p < 0,001$).

I dati sulla sicurezza erano coerenti con il profilo di sicurezza di VYEPTI, come descritto nel paragrafo 4.8.

PREVAIL: studio a lungo termine

In 128 pazienti con emicrania cronica, VYEPTI 300 mg è stato somministrato ogni 12 settimane, fino a 96 settimane, mediante infusione e.v. L'obiettivo principale era la valutazione della sicurezza a lungo termine dopo dosi ripetute di VYEPTI. Gli obiettivi secondari comprendevano la caratterizzazione dei profili di farmacocinetica (PK) e immunogenicità di VYEPTI (paragrafo 4.8) e la valutazione dell'effetto terapeutico di VYEPTI su diversi esiti (*outcome*) riferiti dai pazienti correlati all'emicrania e alla qualità della vita, compreso il test dell'impatto della cefalea (HIT-6). I pazienti avevano un'età media di 41,5 anni (intervallo: 18-65 anni), l'85% era di sesso femminile, il 95% era bianco e il 36% assumeva medicinali concomitanti come profilassi per l'emicrania. Il numero medio di giorni di emicrania per il periodo di 28 giorni, nei 3 mesi precedenti lo screening era di 14,1 giorni. In totale, hanno completato lo studio 100 pazienti (78,1%) (104^a settimana). I pazienti accusavano un severo impatto al basale, con un punteggio HIT-6 totale medio di 65. La variazione media, rispetto al basale, fino alla 104^a settimana era di -9,7 ($p < 0,0001$). Il profilo di sicurezza era coerente con i profili di sicurezza osservati negli studi randomizzati, controllati con placebo, e per i pazienti è stato osservato un effetto sostenuto sugli esiti (*outcome*) rilevanti, per periodi fino a 96 settimane.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con VYEPTI in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento preventivo dell'emicrania (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Poiché VYEPTI viene somministrato per via endovenosa, è biodisponibile al 100%. Eptinezumab presenta una farmacocinetica lineare e l'esposizione aumenta in modo proporzionale con le dosi da 10 a 1 000 mg. Lo stato stazionario si raggiunge dopo la prima dose - con un regime di somministrazione di una volta ogni 12 settimane. Il tempo mediano per la concentrazione massima (C_{max}) è di 30 minuti (fine dell'infusione) e l'emivita di eliminazione terminale media è di 27 giorni. I tassi medi di accumulo basati su C_{max} e AUC_{0-tau} sono, rispettivamente, 1,08 e 1,15.

Assorbimento

VYEPTI viene somministrato mediante infusione endovenosa che evita l'assorbimento extravascolare ed è biodisponibile al 100%. Il tempo mediano per il picco di concentrazione è stato raggiunto alla fine dell'infusione (30 minuti).

Distribuzione

Il volume di distribuzione centrale (V_c) per eptinezumab era di circa 3,7 litri.

Biotrasformazione

Si prevede che eptinezumab venga degradato mediante enzimi proteolitici in piccoli peptidi e amminoacidi.

Eliminazione

La *clearance* apparente di eptinezumab era di 0,15 L/giorno e l'emivita di eliminazione terminale era di circa 27 giorni.

Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica di popolazione, effettuata su 2 123 soggetti, ha esplorato l'effetto di età, sesso, etnia e peso corporeo sulla farmacocinetica di eptinezumab. Rispetto a un soggetto di 70 kg, l'esposizione allo stato stazionario (*steady state*) di eptinezumab, in un soggetto di 190 kg, è stata fino al 52% inferiore, mentre, in un soggetto di 39 kg, sarebbe fino al 50% superiore. Tuttavia, dalla valutazione esposizione-risposta, il peso corporeo non ha avuto alcun effetto sull'efficacia clinica. Sulla base del peso corporeo, non sono necessari adattamenti della dose. Sulla base della farmacocinetica di popolazione, la farmacocinetica di eptinezumab non era modificata dall'età (18-71), dal sesso, né dall'etnia. Di conseguenza, non sono necessari adattamenti della dose.

Compromissione renale o epatica

Non sono stati condotti studi specifici sulla compromissione epatica o renale al fine di valutare gli effetti di tali condizioni sulla farmacocinetica di eptinezumab. L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati integrati, provenienti dagli studi clinici su VYEPTI, non ha evidenziato alcuna differenza nei pazienti con compromissione renale o epatica da richiedere un adattamento della dose. Non sono disponibili dati per i pazienti con compromissione renale grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, tossicità giovanile, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Genotossicità e carcinogenicità

Poiché è improbabile che eptinezumab interagisca direttamente con il DNA o altro materiale cromosomico, le valutazioni circa la potenziale genotossicità sono state considerate non necessarie e, quindi, non sono state effettuate.

Poiché dalla valutazione approfondita della letteratura relativa all'inibizione del CGRP, non è stato identificato un rischio di carcinogenicità e poiché negli studi a lungo termine sulle scimmie non sono stati osservati effetti proliferativi correlati a eptinezumab, i test di carcinogenicità sono stati considerati non necessari e, pertanto, non sono stati effettuati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo (E420)

L-istidina

L-istidina cloridrato monoidrato

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la diluizione, la soluzione per infusione di VYEPTI (VYEPTI e sodio cloruro allo 0,9% iniettabile) deve essere infusa entro 8 ore (vedere paragrafo 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare o agitare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Se viene rimosso dal frigorifero, VYEPTI deve essere utilizzato entro 7 giorni se conservato nella confezione originale a temperatura ambiente (fino a 25 °C), altrimenti deve essere smaltito. Se viene conservato a una temperatura superiore o per un periodo più lungo, deve essere smaltito.

Dopo la diluizione, la soluzione per infusione di VYEPTI (VYEPTI e sodio cloruro allo 0,9% iniettabile) può essere conservata a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) o in frigorifero a 2 °C – 8 °C. Dopo la diluizione, la soluzione per infusione di VYEPTI deve essere infusa entro 8 ore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I da 4 mL con tappo di gomma clorobutilica. Il tappo del flaconcino non contiene lattice di gomma naturale.

VYEPTI 100 mg concentrato per soluzione per infusione

VYEPTI è disponibile in confezioni da 1 e 3 flaconcino/i monouso.

VYEPTI 300 mg concentrato per soluzione per infusione

VYEPTI è disponibile in confezioni da 1 flaconcino monouso.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale deve essere diluito prima della somministrazione. La diluizione deve essere preparata da un operatore sanitario che utilizza una tecnica asettica per garantire la sterilità della soluzione preparata per l'infusione.

Il medicinale non contiene conservanti, è monouso ed eventuali residui inutilizzati devono essere smaltiti.

Prima della diluizione, il medicinale (concentrato nei flaconcini) deve essere ispezionato visivamente; non usare se il concentrato contiene materiale particolato visibile oppure è torbido o scolorito (diversamente dall'essere di aspetto limpido o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro).

Per entrambe le dosi da 100 mg e 300 mg, utilizzare una sacca da 100 mL di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile per preparare la soluzione per infusione di VYEPTI, come di seguito descritto. Per la preparazione della soluzione per infusione di VYEPTI non è possibile utilizzare altri diluenti o volumi da somministrare per via endovenosa.

Capovolgere con delicatezza la soluzione per infusione di VYEPTI al fine di mescolarla in maniera completa. Non agitare.

Dopo la diluizione, la soluzione per infusione di VYEPTI deve essere infusa entro 8 ore. In questo intervallo di tempo, la soluzione per infusione di VYEPTI può essere conservata a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) o in frigorifero a 2 °C – 8 °C. Se conservata a 2 °C – 8 °C, prima dell'infusione, lasciare che la soluzione per infusione di VYEPTI raggiunga la temperatura ambiente. NON CONGELARE.

VYEPTI dose da 100 mg

Per preparare la soluzione per infusione di VYEPTI, aspirare 1,0 mL di VYEPTI da un flaconcino monouso da 100 mg, servendosi di un ago e di una siringa sterili. Iniettare il contenuto di 1,0 mL (100 mg) in una sacca da 100 mL di sodio cloruro allo 0,9% iniettabile.

VYEPTI dose da 300 mg

Per preparare la soluzione per infusione di VYEPTI, aspirare 1,0 mL di VYEPTI da 3 flaconcini monouso da 100 mg o 3 mL di VYEPTI da un flaconcino monouso da 300 mg servendosi di un ago e di una siringa sterili. Iniettare il contenuto risultante di 3,0 mL (300 mg) in una sacca da 100 mL di sodio cloruro allo 0,9% iniettabile.

Istruzioni per la somministrazione dell'infusione

Prima della somministrazione, bisogna ispezionare visivamente i medicinali per uso parenterale per escludere la presenza di materiale particolato e scolorimento. Non usare se il liquido contiene materiale particolato visibile oppure è torbido o scolorito.

Dopo la diluizione del contenuto del flaconcino in una sacca da 100 mL di sodio cloruro allo 0,9% iniettabile, infondere VYEPTI 100 mg o VYEPTI 300 mg, come prescritto, in circa 30 minuti. Usare un set per infusione endovenosa con filtro in linea o aggiuntivo (*add-on*) da 0,2 o 0,22 µm. Al termine dell'infusione, lavare la linea con 20 mL di sodio cloruro allo 0,9% iniettabile.

Non somministrare VYEPTI come iniezione in bolo.

Non somministrare altri medicinali utilizzando il set di infusione, né mescolarli con VYEPTI.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 gennaio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I)
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VYEPTI 100 mg concentrato per soluzione per infusione
eptinezumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di eptinezumab/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sorbitolo, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino

3 flaconcini

1 mL

3x1 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare o agitare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1599/001

EU/1/21/1599/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

VYEPTI 100 mg concentrato sterile
eptinezumab
Uso e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VYEPTI 300 mg concentrato per soluzione per infusione
eptinezumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 300 mg di eptinezumab/3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sorbitolo, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino
3 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare o agitare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1599/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

VYEPTI 300 mg concentrato sterile
eptinezumab
Uso e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

VYEPTI 100 mg concentrato per soluzione per infusione VYEPTI 300 mg concentrato per soluzione per infusione eptinezumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è VYEPTI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere VYEPTI
3. Come usare VYEPTI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare VYEPTI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è VYEPTI e a cosa serve

VYEPTI contiene il principio attivo eptinezumab, che blocca l'attività del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), una sostanza naturalmente presente nell'organismo. Le persone che soffrono di emicrania possono presentare livelli aumentati di questa sostanza.

VYEPTI viene usato per **prevenire l'emicrania** negli adulti, con almeno 4 giorni di emicrania al mese.

VYEPTI può ridurre il numero di giorni con emicrania e migliorare la qualità della vita. Potrebbe avvertire l'effetto migliorativo a partire dal giorno successivo a quello in cui ha ricevuto il medicinale.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere VYEPTI

Non usi VYEPTI

- se è allergico a eptinezumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Se ha malattie che interessano il cuore e la circolazione sanguigna, si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere VYEPTI

VYEPTI può causare reazioni allergiche gravi. Tali reazioni possono svilupparsi rapidamente anche durante la somministrazione del medicinale. Si rivolga immediatamente al medico se riscontra sintomi di una reazione allergica, come ad esempio:

- respirazione difficoltosa

- polso accelerato o debole o improvviso calo della pressione sanguigna che la fa sentire in preda a capogiro o stordito
- gonfiore di labbra o lingua
- sensazione di forte prurito cutaneo o eruzione cutanea durante la somministrazione di VYEPTI o successivamente

Bambini e adolescenti

VYEPTI non è raccomandato per bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni in quanto non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e VYEPTI

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

È preferibile evitare l'uso di VYEPTI in gravidanza in quanto non sono noti gli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza.

Non è noto se VYEPTI passi nel latte materno. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere il trattamento con VYEPTI. Se sta allattando o ha intenzione di allattare con latte materno, parli con il suo medico prima del trattamento con VYEPTI. Lei e il suo medico dovete decidere se evitare l'allattamento al seno o il trattamento con VYEPTI.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

VYEPTI non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

VYEPTI contiene sorbitolo

Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha diagnosticato l'intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF), una rara malattia genetica, non deve prendere questo medicinale. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non riescono a trasformare il fruttosio, il cui accumulo può causare gravi effetti collaterali.

Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se lei soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio

VYEPTI contiene polisorbato

VYEPTI contiene 0,15 mg di polisorbato 80 in ogni mL. Il polisorbato può causare reazioni allergiche. Informare il medico in caso di allergie note.

3. Come usare VYEPTI

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

VYEPTI viene somministrato attraverso una flebo in vena (infusione). L'infusione dura all'incirca 30 minuti. Riceverà VYEPTI da un medico o un infermiere che prepara l'infusione prima della somministrazione. Durante e dopo l'infusione l'operatore sanitario la terrà sotto osservazione, seguendo la normale pratica clinica per eventuali segnali di una reazione allergica.

La dose raccomandata è di 100 mg ogni 12 settimane. Alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da una dose di 300 mg, somministrata ogni 12 settimane. Il suo medico stabilirà la dose giusta per lei e per quanto tempo dovrà continuare il trattamento.

Se usa più VYEPTI di quanto deve

Poiché il medicinale le sarà somministrato da un medico o un infermiere, è improbabile che riceverà una quantità eccessiva di VYEPTI. Se pensa che si sia verificata questa eventualità, informi il medico.

Se dimentica di usare VYEPTI

Nel caso in cui venga saltata una dose, il medico deciderà quando somministrarle la dose successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, in quanto potrebbe avere bisogno di cure mediche urgenti:

Comune: può manifestarsi fino a 1 persona su 10:

- **reazioni allergiche e altre reazioni dovute all'infusione**

Le reazioni possono manifestarsi rapidamente durante l'infusione. Sono sintomi di reazioni allergiche:

- respirazione difficoltosa
- polso accelerato o debole
- calo improvviso della pressione sanguigna che la fa sentire in preda a capogiro o stordito
- gonfiore di labbra o lingua
- sensazione di forte prurito cutaneo, eruzione cutanea

Le reazioni allergiche gravi sono non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100).

Altri sintomi che possono manifestarsi a causa dell'infusione includono sintomi respiratori (come naso chiuso o che cola, irritazione della gola, tosse, starnuti, respiro affannoso) e sensazione di stanchezza. Questi sintomi generalmente non sono gravi e sono di breve durata.

Altri effetti indesiderati possono verificarsi con la seguente frequenza:

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10:

- stanchezza

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare VYEPTI

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare o agitare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Se viene rimosso dal frigorifero, VYEPTI deve essere conservato a temperatura ambiente (a meno di 25 °C) nella confezione originale e utilizzato entro 7 giorni, altrimenti deve essere smaltito. Non rimettere VYEPTI in frigorifero una volta tolto.

Dopo la diluizione, la soluzione può essere conservata a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) o in frigorifero a 2 °C – 8 °C. La soluzione per infusione diluita deve essere somministrata entro 8 ore.

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione contiene particelle visibili oppure è torbida o scolorita.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene VYEPTI

- Il principio attivo è eptinezumab.
- Ogni flaconcino da 100 mg di concentrato sterile contiene 100 mg di eptinezumab/mL.
- Ogni flaconcino da 300 mg di concentrato sterile contiene 300 mg di eptinezumab/3 mL.
- Gli altri componenti sono sorbitolo (E420), L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di VYEPTI e contenuto della confezione

VYEPTI concentrato per soluzione per infusione è trasparente o leggermente lattiginoso, da incolore a giallo-brunastro. Ogni flaconcino contenente il concentrato è in vetro trasparente con tappo di gomma, sigillo di alluminio e capsula a strappo in plastica.

VYEPTI 100 mg concentrato è disponibile in confezioni da 1 e 3 flaconcino/i monouso.

VYEPTI 300 mg concentrato è disponibile in confezioni da 1 flaconcino monouso.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

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

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la diluizione e la somministrazione

Il medicinale deve essere diluito prima della somministrazione. La diluizione deve essere preparata da un operatore sanitario che utilizza una tecnica asettica per garantire la sterilità della soluzione preparata per l'infusione.

Il medicinale non contiene conservanti, è monouso ed eventuali residui inutilizzati devono essere smaltiti.

Prima della diluizione, il medicinale (concentrato nei flaconcini) deve essere ispezionato visivamente; non usare se il concentrato contiene materiale particolato visibile oppure è torbido o scolorito (diversamente dall'essere di aspetto limpido o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro).

Per entrambe le dosi da 100 mg e 300 mg, utilizzare una sacca da 100 mL di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile per preparare la soluzione per infusione di VYEPTI, come di seguito descritto. Per la preparazione della soluzione per infusione di VYEPTI non è possibile utilizzare altri diluenti o volumi da somministrare per via endovenosa.

Capovolgere con delicatezza la soluzione per infusione di VYEPTI al fine di mescolarla in maniera completa. Non agitare.

Dopo la diluizione, la soluzione per infusione di VYEPTI deve essere infusa entro 8 ore. In questo intervallo di tempo, la soluzione per infusione di VYEPTI può essere conservata a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) o in frigorifero a 2 °C – 8 °C. Se conservata a 2 °C – 8 °C, prima dell'infusione, lasciare che la soluzione per infusione di VYEPTI raggiunga la temperatura ambiente. NON CONGELARE.

- **VYEPTI dose da 100 mg**

Per preparare la soluzione per infusione di VYEPTI, aspirare 1,0 mL di VYEPTI da un flaconcino monouso da 100 mg, servendosi di un ago e di una siringa sterili. Iniettare il contenuto di 1,0 mL (100 mg) in una sacca da 100 mL di sodio cloruro allo 0,9% iniettabile.

- **VYEPTI dose da 300 mg**

Per preparare la soluzione per infusione di VYEPTI, aspirare 1,0 mL di VYEPTI da 3 flaconcini monouso da 100 mg o 3 mL di VYEPTI da un flaconcino monouso da 300 mg servendosi di un ago e di una siringa sterili. Iniettare il contenuto risultante di 3,0 mL (300 mg) in una sacca da 100 mL di sodio cloruro allo 0,9% iniettabile.

Istruzioni per la somministrazione dell'infusione

Prima della somministrazione, bisogna ispezionare visivamente i medicinali per uso parenterale per escludere la presenza di materiale particolato e scolorimento. Non usare se il liquido contiene materiale particolato visibile oppure è torbido o scolorito.

Dopo la diluizione del contenuto del flaconcino in una sacca da 100 mL di sodio cloruro allo 0,9% iniettabile, infondere VYEPTI 100 mg o VYEPTI 300 mg, come prescritto, in circa 30 minuti. Usare un set per infusione endovenosa con filtro in linea o aggiuntivo (*add-on*) da 0,2 o 0,22 µm. Al termine dell'infusione, lavare la linea con 20 mL di sodio cloruro allo 0,9% iniettabile.

Non somministrare VYEPTI come iniezione in bolo.

Non somministrare altri farmaci utilizzando il set di infusione, né mescolarli con VYEPTI.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.