

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

VYEPTI 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

VYEPTI 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

VYEPTI 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala s koncentratom vsebuje 100 mg eptinezumaba na ml.

VYEPTI 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala s koncentratom vsebuje 300 mg eptinezumaba na 3 ml.

Eptinezumab je humanizirano monoklonsko protitelo, izdelano v celicah kvasovk *Pichia pastoris*.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 40,5 mg sorbitola na ml in 0,15 mg polisorbata 80 na ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Koncentrat za raztopino za infundiranje je bister do rahlo opalescenten, brezbarven do rjavkasto rumen, s pH-vrednostjo 5,5-6,1 in osmolalnostjo 290-350 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo VYEPTI je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske dni na mesec.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem migrene. Infundiranje zdravila VYEPTI mora uvajati in nadzorovati zdravstveno osebje.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 100 mg, ki se ga aplicira z intravenskim infundiranjem na vsakih 12 tednov. Nekaterim bolnikom lahko koristi odmerek 300 mg, ki se ga aplicira z intravenskim infundiranjem na vsakih 12 tednov (glejte poglavje 5.1).

Potrebo po zvišanju odmerka je treba oceniti v roku 12 tednov po začetku zdravljenja. Ob spremembi odmerka je treba prvi odmerek novega režima aplicirati na naslednji predvideni datum odmerjanja.

Splošne koristi in nadaljevanje zdravljenja je treba oceniti 6 mesecev po začetku zdravljenja. Morebitne nadaljnje odločitve o nadaljevanju zdravljenja je treba sprejeti za vsakega bolnika posebej.

Posebne skupine

Starejši (stari 65 let in več)

Na voljo so omejeni podatki o uporabi zdravila VYEPTI pri bolnikih, starih 65 let ali več. Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerkov, saj starost ne vpliva na farmakokinetične lastnosti eptinezumaba.

Okvarjeno delovanje ledvic/okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila VYEPTI pri otrocih, starih 6 do 18 let, še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Zdravilo VYEPTI ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 6 let, za profilakso migrene.

Način uporabe

Zdravilo VYEPTI je namenjeno za intravensko uporabo šele po redčenju.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Po redčenju, infundirajte zdravilo VYEPTI v trajanju približno 30 minut.

Lečeče zdravstveno osebje mora opazovati ali spremljati bolnike med infundiranjem in po njem v skladu z običajno klinično prakso.

Zdravila VYEPTI se ne sme aplicirati v obliki bolus injekcije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Bolniki s kardiovaskularnimi, nevrološkimi ali psihiatričnimi boleznimi

Bolniki z anamnezo klinično pomembnih kardiovaskularnih bolezni (npr. ishemična bolezen srca, cerebrovaskularna bolezen, žilna ishemija ali tromboembolični dogodki) so bili izključeni iz kliničnih študij (glejte poglavje 5.1). Za bolnike s kardiovaskularno boleznijo in/ali kardiovaskularnimi dejavniki tveganja, kot so na primer sladkorna bolezen, bolezni ožilja in hiperlipidemija, so na voljo omejeni podatki o varnosti.

Bolniki z anamnezo nevroloških bolezni ali bolniki s psihiatričnimi motnjami, ki so bile nenadzorovane in/ali nezdravljene, so bili izključeni iz kliničnih študij. Za te bolnike so na voljo omejeni podatki o varnosti.

Resne preobčutljivostne reakcije

Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, do katerih lahko pride v nekaj minutah po infundiranju. Do večine preobčutljivostnih reakcij pride med infundiranjem in niso resne (glejte poglavje 4.8). Če pride do resne preobčutljivostne reakcije, je treba takoj prenehati z apliciranjem zdravila VYEPTI in začeti z ustreznim zdravljenjem. Če preobčutljivostna reakcija ni resna, se lahko o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom VYEPTI odloči lečeči zdravnik, pri čemer mora upoštevati koristi in tveganja za vsakega posameznega bolnika.

Pomožne snovi

Zdravilo VYEPTI vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno. Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Eptinezumab se ne presnavlja preko encimov citokroma P450. Zato ni verjetno, da bi prišlo do interakcije eptinezumaba s sočasno uporabljenimi zdravili, ki so substrati, induktorji ali zaviralci encimov citokroma P450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi eptinezumaba pri nosečnicah je malo. Študije na živalih, v katerih je bil uporabljen eptinezumab, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Za humani IgG je znano, da prehaja placentno pregrado, kar pomeni, da se eptinezumab lahko prek matere prenese na razvijajoči se plod.

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila VYEPTI bolje izogibati.

Dojenje

Ni podatkov o prisotnosti eptinezumaba v materinem mleku, učinkih eptinezumaba na dojenega dojenčka ali učinkih na laktacijo. Znano je, da se humani IgG izloča v materino mleko v prvih nekaj dneh po rojstvu, kmalu potem pa se koncentracije humanega IgG bistveno znižajo, zaradi česar v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti tveganja za dojenega novorojenca. Po tem se lahko pretehta možnost uporabe eptinezumaba med dojenjem, če je klinično potrebno.

Plodnost

Učinka eptinezumaba na plodnost pri ljudeh niso ocenili. Študije na živalih, v katerih je bil uporabljen eptinezumab, ne kažejo nikakršnega učinka na plodnost samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo VYEPTI nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah je bilo z zdravilom VYEPTI zdravljenih več kot 5900 bolnikov. Od tega je bilo približno 3000 bolnikov izpostavljenih najmanj 6 mesecev, 1600 bolnikov pa najmanj 1 leto. Pogosti neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah za preventivno zdravljenje migrene so bili preobčutljivost in z infuzijo povezane reakcije (glejte spodaj). Do večine

preobčutljivostnih reakcij, ki pa niso bile resne, je prišlo med infundiranjem. Neželeni učinki na mestu infundiranja so se pojavili redko ter v podobnih deležih pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo VYEPTI, ter tistih, ki so prejeli placebo (< 1 %), brez očitne povezave z odmerkom zdravila VYEPTI. Neželeni učinek na mestu infundiranja, ki se je pojavil najpogosteje, je bila ekstrapazacija na mestu infundiranja, ki se je pojavila pri $\leq 0,5$ % bolnikov, ki so prejeli zdravilo VYEPTI, in tistih, ki so prejeli placebo.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki iz kliničnih preizkušanj in izkušenj po prihodu zdravila na trg (preglednica 1) so razvrščeni glede na organski sistem po klasifikaciji MedRA ter glede na pogostnost. Pogostnost je bila ocenjena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Priporočeni izraz za neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivostne reakcije	Pogosti
	Anafilaktična reakcija	Občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Z infuzijo povezana reakcija	Pogosti
	Utrujenost	Pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivostne in z infuzijo povezane reakcije

Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, do katerih lahko pride v nekaj minutah po infundiranju (glejte poglavje 4.4). Med poročenimi anafilaktičnimi reakcijami so bili tudi simptomi hipotenzije in težav pri dihanju. V teh primerih se je zdravilo VYEPTI prenehalo aplicirati. V kliničnih študijah so pri približno 4 % bolnikov, ki so prejeli 300 mg, 3 % bolnikov, ki so prejeli 100 mg, in 2 % bolnikov, ki so prejeli placebo (fiziološko raztopino), poročali o drugih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angioedemom, urtikarijo, zardevanjem, izpuščajem in srbenjem.

Drugi simptomi, o katerih so poročali v povezavi z infundiranjem eptinezumaba, vključujejo dihalne simptome (zamašen nos, rinoreja, draženje žrela, kašelj, kihanje, dispneja) in utrujenost (glejte spodaj). Večina teh dogodkov ni bila resnih in so bili prehodni.

Utrujenost

Utrujenost se je v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pojavila pri približno 3 % bolnikov, ki so prejeli eptinezumab, in 2 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Do utrujenosti je najpogosteje prišlo na dan prvega infundiranja. Po prvem tednu in pri naslednjih infundiranjih so o utrujenosti poročali manj pogosto, incidenca pa je bila primerljiva z incidenco v skupini, ki je prejela placebo.

Imunogenost

V ključnih, s placebom nadzorovanih študijah, v katerih je zdravljenje trajalo od 3 do 12 mesecev, je bila incidenca protiteles proti zdravilu (ADA – anti-drug antibody) in nevtralizacijskih protiteles (NAb – neutralizing antibody) v vseh študijah 15,4 % oziroma 6,3 %. Količina ADA je bila najvišja v 24. tednu, nato pa je pričela vztrajno upadati tudi po nadaljnjem apliciranju na vsakih 12 tednov.

V dolgotrajnih študijah z večkratnimi odmerki, v katerih je zdravljenje trajalo najmanj 1 leto, je bila incidenca ADA in NAb od 18 do 21 % oziroma od 4 do 7 %. V študiji PREVAIL, v kateri so bolniki prejeli do 8 infuzij, so se ADA razvila pri 18 % bolnikov, NAb pa pri 7 % bolnikov. 5,3 % bolnikov je bilo ADA-pozitivnih v 48. tednu, 4 % jih je bilo ADA-pozitivnih v 72. tednu, vsi bolniki, razen enega bolnika, ki je izpadel iz nadaljnega spremljanja, pa so bili ADA-negativni v 104. tednu (zadnje ocenjevanje v študiji).

V kliničnih študijah je bila količina eptinezumaba v plazemskih koncentracijah nižja pri bolnikih, pri katerih so se razvila protitelesa proti eptinezumabu. Dokazov o učinku razvoja protiteles proti eptinezumabu na učinkovitost ali varnost v kliničnih študijah ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ljudem so intravensko aplicirali odmerke do 1000 mg in so jih brez težav prenašali ali bili brez klinično pomembnih neželenih učinkov.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti potrebne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, antagonisti receptorja za peptid, povezan z genom za kalcitonin (CGRP), oznaka ATC: N02CD05

Mehanizem delovanja

Eptinezumab je protitelo rekombinantnega humaniziranega imunoglobulina G1 (IgG1), ki se veže na α - in β -oblike humanega peptidnega liganda, povezanega z genom za kalcitonin (CGRP - calcitonin gene-related peptide) z nizko pikomolarno afiniteto (4 in 3 pM Kd). Eptinezumab prepreči aktivacijo receptorjev CGRP in torej tudi nadaljnji niz fizioloških dogodkov, povezanih z začetkom napadov migrene.

Eptinezumab zavira α - in β -nevrogensko vnetje in vazodilatacijo, ki je posledica CGRP.

Eptinezumab je visoko selektiven ($> 100\,000$ -krat v primerjavi s povezanimi neuropeptidi amilinom, kalcitoninom, adrenomedulinom in intermedinom).

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo VYEPTI (eptinezumab) je bilo ocenjeno za preventivno zdravljenje migrene v dveh ključnih s placebom nadzorovanih študijah: Študijo PROMISE 1 so izvedli pri bolnikih z epizodno migreno ($n = 888$), študijo PROMISE 2 pa pri bolnikih s kronično migreno ($n = 1072$). Bolniki, ki so sodelovali v študijah, so imeli anamnezo migrene (z ali brez avre) vsaj 12 mesecev v skladu z diagnostičnimi merili po Mednarodni klasifikaciji glavobolov (ICHD-II ali III).

Študija PROMISE 1: epizodna migrena

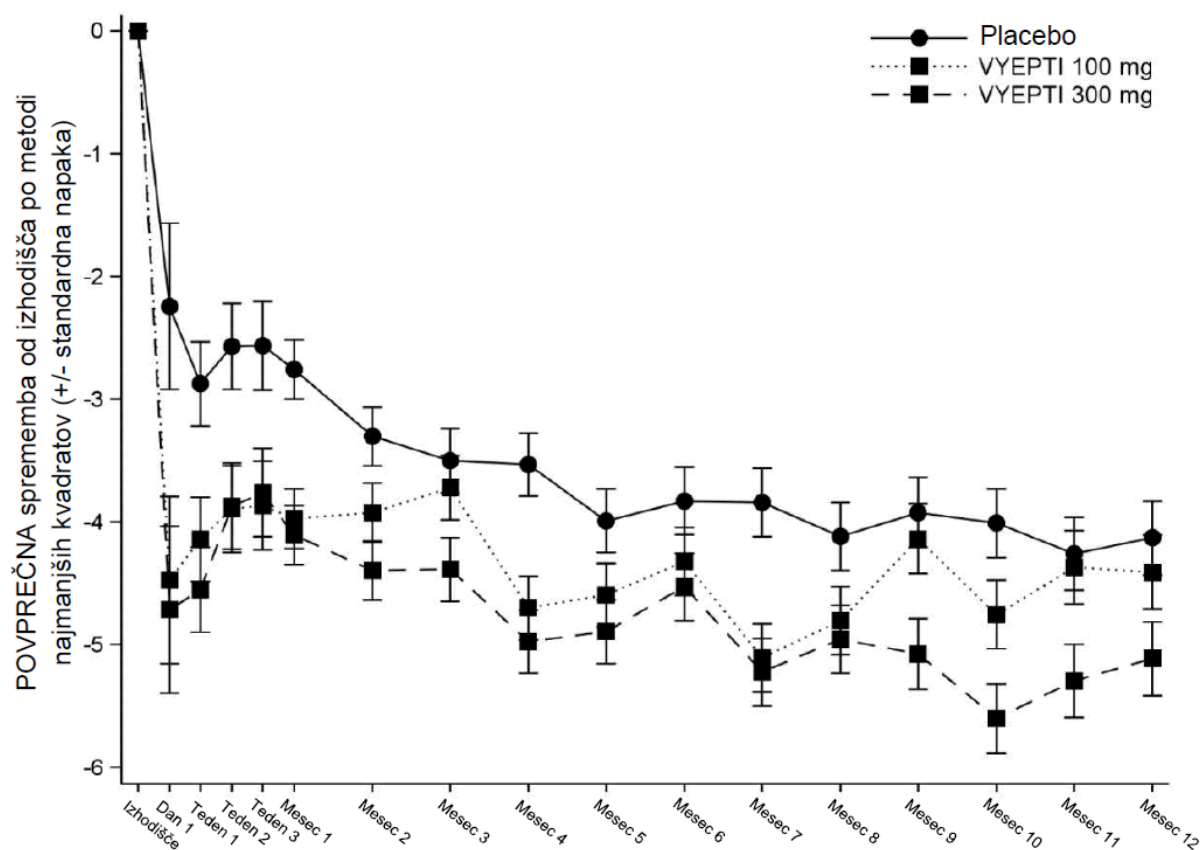
Študija PROMISE 1 je bila vzporedna, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, katere namen je bil oceniti učinkovitost in varnost zdravila VYEPTI za preventivno zdravljenje epizodne migrene pri odraslih. 665 bolnikov je bilo naključno razporejenih v skupino za prejemanje placeba (N = 222), 100 mg eptinezumaba (N = 221) ali 300 mg eptinezumaba (N = 222) na vsakih 12 tednov, in sicer 48 tednov (4 infundiranja). Epizodna migrena je bila opredeljena kot ≥ 4 in ≤ 14 dni z glavobolom, od katerih so morali biti vsaj 4 migrenski dnevi, v vsakem 28-dnevnem obdobju v 3 mesecih pred presejanjem, kar je bilo potrjeno tudi v izhodiščnem obdobju. Bolniki so lahko med študijo istočasno jemali zdravila za akutno migreno ali glavobol, vključno z zdravili, ki so namenjena zdravljenju migrene (npr. triptani, derivati ergotaminov). Redna uporaba (več kot 7 dni na mesec) drugih zdravil za preprečevanje migrene ni bila dovoljena.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba od izhodišča v povprečnem številu migrenskih dni na mesec (MMD - monthly migraine days) od 1. do 12. tedna. Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili ≥ 50 % in ≥ 75 % delež odzivnosti migrene, kar je bilo opredeljeno kot delež bolnikov, ki so dosegli vsaj določeni odstotek znižanja migrenskih dni od 1. do 12. tedna, ≥ 75 % delež odzivnosti migrene od 1. do 4. tedna ter odstotek bolnikov z migreno na dan po prejetju prvega odmerka (1. dan).

Bolniki so bili v povprečju stari 40 let (razpon: od 18 do 71 let), 84 % jih je bilo žensk in 84 % jih je bilo belcev. Ob izhodišču je bilo povprečno število migrenskih dni na mesec 8,6, delež bolnikov z migreno na določen dan pa je znašal 31 %; oba podatka sta bila v vseh skupinah zdravljenja podobna.

Od prvega dne po apliciranju je prišlo do zmanjšanja povprečnega števila migrenskih dni na mesec v primerjavi s placebom za oba odmerka.

Slika 1: Povprečne spremembe v številu migrenskih dni na mesec od izhodišča v študiji PROMISE 1



VYEPTI = eptinezumab

Na vsaki časovni točki je bila za oceno povprečne spremembe od izhodišča uporabljena analiza kovariance (ANCOVA), ki je vključevala zdravljenje in profilaktično uporabo zdravil kot dejavnik ter število migrenskih dni od izhodišča kot neprekinjeno sopspremenljivko.

Preglednica 2: Rezultati primarnih in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti v študiji PROMISE 1 (epizodna migrena)

	VYEPTI 100 mg N = 221	VYEPTI 300 mg N = 222	Placebo N = 222
Število migrenskih dni na mesec (MMD) – 1. do 12. teden			
Izhodišče	8,7	8,6	8,4
Povprečna sprememba	–3,9	–4,3	–3,2
Razlika v primerjavi s placebom	–0,7	–1,1	
IZ ₉₅ %	(–1,3; –0,1)	(–1,7; –0,5)	
Vrednost p v primerjavi s placebom	0,0182	0,0001	
≥ 75 % z odzivom MMD – 1. do 4. teden			
Bolniki z odzivom	30,8 %	31,5 %	20,3 %
Razlika v primerjavi s placebom	10,5 %	11,3 %	
Vrednost p v primerjavi s placebom	0,0112	0,0066	
≥ 75 % z odzivom MMD – 1. do 12. teden			
Bolniki z odzivom	22,2 %	29,7 %	16,2 %
Razlika v primerjavi s placebom	6,0 %	13,5 %	
Vrednost p v primerjavi s placebom	0,1126	0,0007	
≥ 50 % z odzivom MMD – 1. do 12. teden			
Bolniki z odzivom	49,8 %	56,3 %	37,4 %
Razlika v primerjavi s placebom	12,4 %	18,9 %	
Vrednost p v primerjavi s placebom	0,0085	0,0001	

Študija PROMISE 2: kronična migrena

Študija PROMISE 2 je bila vzporedna, dvojno slepa, s placebom nadzorovana globalna študija, katere namen je bil oceniti učinkovitost in varnost zdravila VYEPTI za preventivno zdravljenje kronične migrene pri odraslih. Skupno 1072 bolnikov je bilo naključno razporejenih v skupino za prejemanje placeba (N = 366), 100 mg eptinezumaba (N = 356) ali 300 mg eptinezumaba (N = 350) na vsakih 12 tednov, in sicer 24 tednov (2 infundiranja). Kronična migrena je bila opredeljena kot ≥ 15 do ≤ 26 dni z glavobolom, od katerih je moralo biti ≥ 8 ocenjenih kot migrenskih dni, v 3 mesecih pred presejanjem, kar je bilo tudi potrjeno v 28-dnevnem obdobju presejanja. Med študijo so bolniki lahko jemali akutna ali preventivna zdravila proti migreni ali glavobolu ali pa vzpostavljeni stabilni režim zdravlil (z izjemo onabotulinumtoksina A).

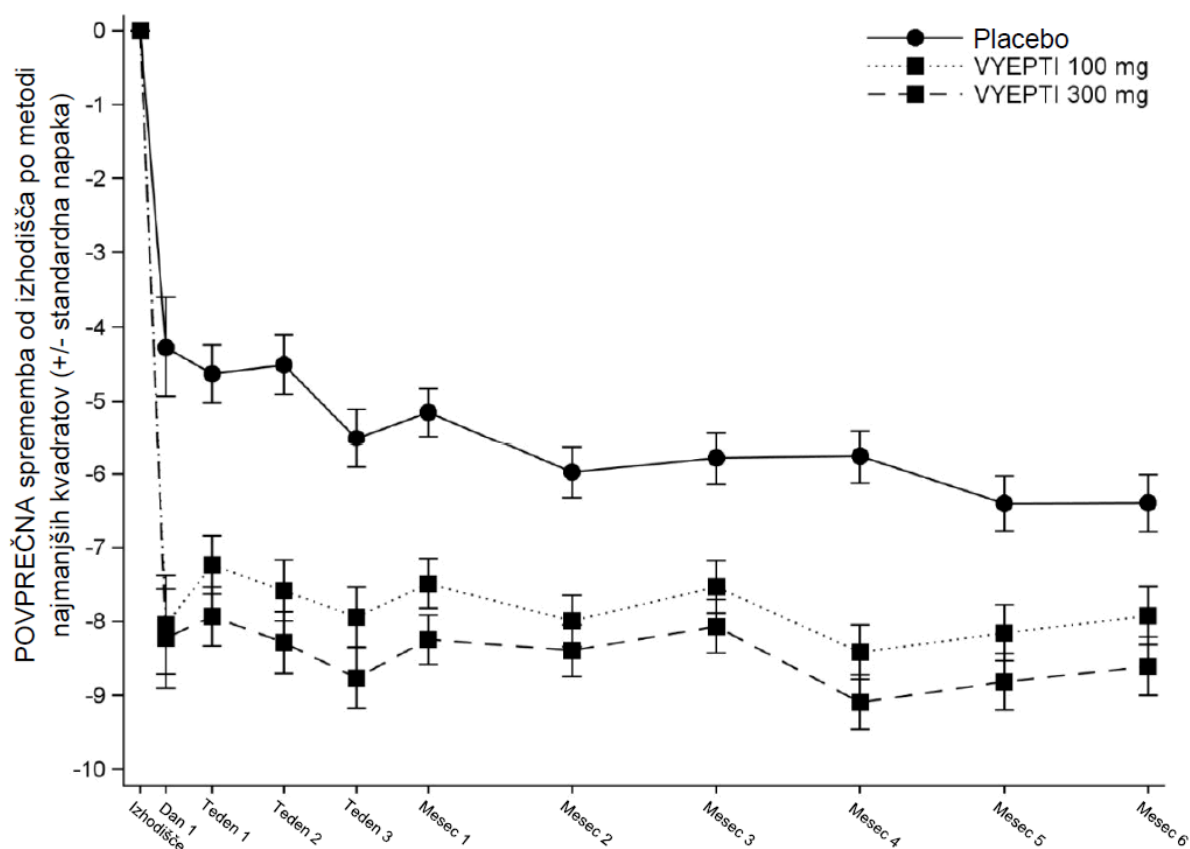
V študijsko populacijo je bilo vključenih skupno 431 bolnikov (40 %) z dvojno diagnozo kronične migrene in glavobola zaradi prekomerne uporabe zdravil (povezane s prekomerno uporabo triptanov, ergotamina ali kombinacije analgetikov > 10 dni/mesec, ali paracetamola, acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih protivnetnih zdravil ≥ 15 dni/mesec), kar je bilo potrjeno tudi v obdobju presejanja.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba od izhodišča v povprečnem številu migrenskih dni na mesec (MMD) od 1. do 12. tedna. Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili ≥ 50 % in ≥ 75 % delež odzivnosti migrene, kar je bilo opredeljeno kot delež bolnikov, ki so dosegli določeni odstotek znižanja migrenskih dni od 1. do 12. tedna, ≥ 75 % delež odzivnosti migrene od 1. do 4. tedna, odstotek bolnikov z migreno na dan po prejetju odmerka, zmanjšanje pojavnosti migrene od izhodišča do 4. tedna, sprememba skupne ocene preskusa vpliva glavobola (HIT-6 - Headache Impact Test) v 12. tednu od izhodišča (le za bolnike, ki so prejeli 300 mg odmerke) ter sprememba v številu akutnih dni jemanja zdravila proti migreni v povprečju od 1. do 12. tedna od izhodišča (le za bolnike, ki so prejeli 300 mg odmerke).

Bolniki so bili v povprečju stari 41 let (razpon: od 18 do 65 let), 88 % jih je bilo žensk in 91 % jih je bilo belcev. 41 % bolnikov je sočasno jemalo zdravila za preprečevanje migrene. Ob izhodišču je bilo povprečno število migrenskih dni na mesec 16,1, delež bolnikov z migreno na določen dan pa je znašal 57,6 %, oba podatka sta bila v vseh skupinah zdravljenja podobna.

Od prvega dne po apliciranju je prišlo do zmanjšanja povprečnega števila migrenskih dni na mesec v primerjavi s placebom za oba odmerka.

Slika 2: Povprečne spremembe v številu migrenskih dni na mesec od izhodišča v študiji PROMISE 2



VYEPTI = eptinezumab

Na vsaki časovni točki je bila za oceno povprečne spremembe od izhodišča uporabljena analiza kovariance (ANCOVA), ki je vključevala zdravljenje kot dejavnik in število migrenskih dni od izhodišča kot neprekinjeno sopsremenljivko.

Preglednica 3: Rezultati primarnih in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti v študiji PROMISE 2 (kronična migrena)

	VYEPTI 100 mg N = 356	VYEPTI 300 mg N = 350	Placebo N = 366
Število migrenskih dni na mesec (MMD) – 1. do 12. teden			
Izhodišče	16,1	16,1	16,2
Povprečna sprememba	–7,7	–8,2	–5,6
Razlika v primerjavi s placebom	–2,0	–2,6	
IZ ₉₅ %	(–2,9; –1,2)	(–3,5; –1,7)	
Vrednost p v primerjavi s placebom	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75 % z odzivom MMD – 1. do 4. teden			
Bolniki z odzivom	30,9 %	36,9 %	15,6 %
Razlika v primerjavi s placebom	15,3 %	21,3 %	
Vrednost p v primerjavi s placebom	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75 % z odzivom MMD – 1. do 12. teden			
Bolniki z odzivom	26,7 %	33,1 %	15,0 %
Razlika v primerjavi s placebom	11,7 %	18,1 %	
Vrednost p v primerjavi s placebom	0,0001	< 0,0001	
≥ 50 % z odzivom MMD – 1. do 12. teden			
Bolniki z odzivom	57,6 %	61,4 %	39,3 %
Razlika v primerjavi s placebom	18,2 %	22,1 %	
Vrednost p v primerjavi s placebom	< 0,0001	< 0,0001	
Ocena HIT-6 – 12. teden^a			
Izhodišče	65,0	65,1	64,8
Povprečna sprememba	–6,2	–7,3	–4,5
Razlika v primerjavi s placebom	–1,7	–2,9	
IZ ₉₅ %	(–2,8; –0,7)	(–3,9; –1,8)	
Vrednost p v primerjavi s placebom	0,0010	< 0,0001	
Število dni na mesec brez akutne uporabe zdravil – 1. do 12. teden^{a,b}			
Izhodišče	6,6	6,7	6,2
Povprečna sprememba	–3,3	–3,5	–1,9
Razlika v primerjavi s placebom	–1,2	–1,4	
IZ ₉₅ %	(–1,7; –0,7)	(–1,9; –0,9)	
Vrednost p v primerjavi s placebom	< 0,0001	< 0,0001	

^a Opazovani dogodek za odmerek 100 mg ni bil vnaprej določen ključni sekundarni opazovani dogodek.

^b Izhodišče je bila povprečna vrednost v 28-dnevnem presejalnem obdobju pred apliciranjem zdravljenja.

Bolniki, diagnosticirani z glavobolom zaradi prekomerne uporabe zdravil

Med 431 (40 %) bolniki, diagnosticiranimi z glavobolom zaradi prekomerne uporabe zdravil v študiji PROMISE 2, je bila povprečna sprememba od izhodišča v MMD (od 1. do 12. tedna) –8,4 dneva za VYEPTI 100 mg, –8,6 dneva za VYEPTI 300 mg in –5,4 dneva za placebo (povprečna razlika do placeba je bila za 100 mg –3,0 dneva, za 300 mg pa –3,2 dneva).

Študija DELIVER: predhodno neuspešno preventivno zdravljenje migrene

Zdravilo VYEPTI je bilo ocenjeno v študiji učinkovitosti in varnosti (DELIVER) pri bolnikih z epizodno (n = 484) in kronično (n = 405) migreno ter dokumentiranim neuspehom dveh do štirih skupin predhodnega preventivnega zdravljenja migrene, ki je vključevala 24-tedensko dvojno slepo, s placebom nadzorovano obdobje zdravljenja in 48-tedensko dolgotrajno podaljšano obdobje.

Študija je pokazala, da je zdravljenje z zdravilom VYEPTI vodilo do povprečnega zmanjšanja števila migrenskih dni na mesec (MMD) od 1. do 12. tedna: -4,8 v skupini z zdravilom VYEPTI 100 mg in -5,3 v skupini z zdravilom VYEPTI 300 mg v primerjavi z -2,1 v skupini s placebom, kar ustreza razliki v primerjavi s placebom -2,7 dni (95-% IZ: -3,4 do -2,0) oziroma -3,2 dneva (95-% IZ: -3,9 do -2,5).

Študija je tudi pokazala, da je bilo ≥ 50 -odstotno zmanjšanje MMD od 1. do 12. tedna doseženo pri 42 % v skupini, ki je prejela zdravilo VYEPTI 100 mg, in pri 50 % v skupini, ki je prejela zdravilo VYEPTI 300 mg, v primerjavi s 13 % v skupini, ki je prejela placebo. ≥ 75 -odstotno zmanjšanje MMD od 1. do 12. tedna je bilo doseženo pri 16 % v skupini, ki je prejela zdravilo VYEPTI 100 mg, in 19 % v skupini, ki je prejela zdravilo VYEPTI 300 mg, v primerjavi z 2 % preiskovancev v skupini, ki je prejela placebo.

Dokazana učinkovitost v s placebom nadzorovanem obdobju zdravljenja se je ohranila do 72 tednov zdravljenja z zdravilom VYEPTI v podaljšanem obdobju.

Podatki o varnosti so bili skladni z varnostnim profilom zdravila VYEPTI, kot je opisan v poglavju 4.8.

Študija RELIEF: uvedba preventivnega zdravljenja med napadom migrene

Zdravilo VYEPTI je bilo ovrednoteno v študiji učinkovitosti in varnosti (RELIEF) pri bolnikih s 4 do 15 dnevi migrene na mesec ($n = 480$). Bolniki so prejeli zdravilo VYEPTI ali placebo v 1–6 urah po pojavu zmernega do hudega napada migrene.

Študija potrjuje, da zdravljenje z zdravilom VYEPTI, uvedeno med zmernim do hudim napadom migrene, dokazuje statistično značilno skrajšanje časa do izginotja glavobola ($p < 0,001$; mediani čas 4 ure v primerjavi z 9 urami) in izboljšanje simptomov za najbolj moteč simptom ($p < 0,001$; mediani čas 2 uri v primerjavi s 3 urami) v primerjavi s placebom pri bolnikih, primernih za preventivno zdravljenje migrene. V primerjavi s placebom je več bolnikov z migreno, zdravljenih z zdravilom VYEPTI, izkusilo tudi odsotnost glavobola (24 % v primerjavi z 12 %) in odsotnost večine motečih simptomov (56 % v primerjavi s 36 %) po 2 urah ($p < 0,001$) in v prvih 24 urah po infundiranju je manj bolnikov potrebovalo akutno rešilno zdravilo po zdravljenju z zdravilom VYEPTI v primerjavi s placebom ($p < 0,001$).

Podatki o varnosti so bili skladni z varnostnim profilom zdravila VYEPTI, kot je opisan v poglavju 4.8.

Študija PREVAIL: dolgotrajna študija

300 mg zdravila VYEPTI je bilo apliciranih vsakih 12 tednov prek intravenozne infuzije do 96 tednov, in sicer 128 bolnikom s kronično migreno. Primarni cilj je bil določiti dolgoročno varnost zdravila po ponavljajočih se odmerkih zdravila VYEPTI. Sekundarni cilji so bili karakterizacija farmakokinetičnega in imunogenega profila zdravila VYEPTI (poglavje 4.8) ter ocena terapevtskega učinka zdravila VYEPTI na več samoopisanih izidov bolnikov v zvezi z migreno in s kakovostjo življenja v skladu s preskusom vpliva glavobola (HIT-6). Bolniki so bili v povprečju stari 41,5 leta (razpon: od 18 do 65 let), 85 % jih je bilo žensk, 95 % jih je bilo belcev, 36 % pa jih je sočasno jemalo zdravila za preprečevanje migrene. Povprečno število migrenskih dni na 28-dnevno obdobje v 3 mesecih pred presejanjem je znašalo 14,1 dneva. Skupno je študijo (v 104. tednu) zaključilo 100 bolnikov (78,1 %). To so bili bolniki s hudimi težavami, katerih povprečna ocena HIT-6 je ob izhodišču znašala 65. Povprečna sprememba od izhodišča do 104. tedna je znašala -9,7 ($p < 0,0001$). Varnostni profil se je skladal z varnostnimi profili, ugotovljenimi v randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah, trajni učinek na rezultate, ki so pomembni za bolnika, pa je bil opazovan do 96. tednov.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom VYEPTI za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri preventivnem zdravljenju migrene (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ker se zdravilo VYEPTI aplicira intravenozno, je 100 % biorazpoložljivo. Farmakokinetično gledano je eptinezumab linearen, izpostavljenost pa se poveča sorazmerno v odmerkih od 10 do 1000 mg. Ravnovesno stanje se vzpostavi po prvem odmerku pri odmerjanju enkrat na vsakih 12 tednov. Mediana vrednost časa do doseganja najvišje koncentracije ($C_{\max}$) znaša 30 minut (konec infundiranja), povprečni končni razpolovni čas izločanja pa znaša 27 dni. Povprečna stopnja akumulacije na podlagi $C_{\max}$ znaša 1,08, na podlagi $AUC_{0-\tau}$ pa 1,15.

Absorpcija

Zdravilo VYEPTI se aplicira z intravensko infuzijo, ki zaobide ekstravaskularno absorpcijo in je 100 % biorazpoložljiva. Mediani čas do največje koncentracije se doseže ob koncu infundiranja (30 minut).

Porazdelitev

Osrednji porazdelitveni volumen (V_c) eptinezumaba je znašal približno 3,7 litra.

Biotransformacija

Pričakuje se, da bodo proteolitični encimi razgradili eptinezumab v majhne peptide in aminokisline.

Izločanje

Navidezni očistek eptinezumaba znaša 0,15 l/dan, končni razpolovni čas izločanja pa znaša približno 27 dni.

Posebne skupine bolnikov

S pomočjo farmakokinetične analize populacije, v kateri je sodelovalo 2123 udeležencev, so raziskali vpliv starosti, spola, etnične pripadnosti in telesne teže na farmakokinetične lastnosti eptinezumaba. Pri udeležencu, ki tehta 190 kilogramov, je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja do 52 % nižja kot pri udeležencu, ki tehta 70 kilogramov, pri udeležencu, ki tehta 39 kilogramov, pa bi bila do 50 % višja. Glede na oceno odziva na izpostavljenost telesna teža ne vpliva na klinično učinkovitost. Odmerka ni treba prilagajati glede na telesno težo. Na farmakokinetične lastnosti eptinezumaba v odnosu do farmakokinetičnih lastnosti populacije ni vplivala starost (18–71 let), spol ali rasna pripadnost. Zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Ledvična ali jetrna okvara

Namenske študije na primerih okvarjenega delovanja ledvic ali jeter, s katerimi bi se ocenilo učinke okvarjenega delovanja ledvic ali jeter na farmakokinetične lastnosti eptinezumaba, niso bile izvedene. Farmakokinetična analiza populacije na podlagi integriranih podatkov iz kliničnih študij zdravila VYEPTI ni pokazala nikakršnih razlik med bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter, zaradi katerih bi bilo treba prilagoditi odmere. Podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic ni na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, toksičnosti za mlade ali vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Genotoksičnost in kancerogeneza

Ker je malo verjetno, da bi bil eptinezumab v neposrednem stiku z DNA ali drugim kromosomskim materialom, so bile ocene glede potencialne genotoksičnosti označene kot nepotrebne in zato niso bile izvedene.

Ker med obsežnim presojanjem literature na področju inhibicije CGRP ni bilo opredeljeno nikakršno tveganje kancerogenosti in ker v dolgotrajnih študijah na opicah niso zabeležili nikakršnih proliferativnih učinkov, povezanih z eptinezumabom, je bilo preverjanje kancerogenosti označeno kot nepotrebno in zato ni bilo izvedeno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E420)
L-histidin
L-histidin hidroklorid monohidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Po razredčenju je treba raztopino za infundiranje VYEPTI (zdravilo VYEPTI in 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje) infundirati v roku 8 ur (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte in ne stresajte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če zdravilo VYEPTI vzamete iz hladilnika, ga morate uporabiti v 7 dneh, če ga shranjujete v originalni škatli pri sobni temperaturi (do 25 °C), sicer ga zavržite. Če ga shranjujete pri višji temperaturi ali dlje časa, ga je treba zavreči.

Po razredčenju se lahko raztopino za infundiranje VYEPTI (zdravilo VYEPTI in 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje) shranjuje pri sobni temperaturi (pod 25 °C) ali pa se jo hrani v hladilniku pri temperaturi 2 °C – 8 °C. Po razredčenju je treba raztopino za infundiranje VYEPTI infundirati v 8 urah.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

4 ml viala iz stekla tipa I s klorobutilnim gumijastim zamaškom. Zamašek viala ne vsebuje naravnega lateksa.

VYEPTI 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo VYEPTI je na voljo v pakiranjih s po 1 in 3 vialami za enkratno uporabo.

VYEPTI 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo VYEPTI je na voljo v pakiranju s po 1 vialo za enkratno uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo je treba pred aplikacijo razredčiti. Razredčeno raztopino mora pripraviti zdravstveni delavec, ki naj za to uporabi aseptično metodo in tako zagotovi sterilnost pripravljene raztopine za infundiranje.

Zdravilo ne vsebuje konzervansov in je namenjeno le za enkratno uporabo. Morebitno količino neuporabljenega zdravila je treba zavreči.

Pred redčenjem je treba zdravilo (koncentrat v vialah) vizualno pregledati. Zdravila ne uporabite, če koncentrat vsebuje vidne delce, je zdravilo motno ali obarvano (tj. kakršne koli druge barve kot bistro do rahlo opalescentno, brezbarvno do rjavo-rumenkasto).

Za odmerek 100 mg in 300 mg morate uporabiti 100-ml vrečko raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za pripravo raztopine VYEPTI za infundiranje v skladu z naslednjimi navodili. Za pripravo raztopine VYEPTI za infundiranje ne smete uporabiti nobenih drugih intravenskih raztopin za redčenje ali drugega volumna.

Nežno obrnite raztopino zdravila VYEPTI, da se popolnoma premeša. Ne stresajte.

Po redčenju je treba raztopino VYEPTI za infundiranje infundirati v roku 8 ur. V tem času se lahko raztopino za infundiranje VYEPTI shranjuje pri sobni temperaturi (pod 25 °C) ali pa se jo hrani v hladilniku pri temperaturi 2 °C – 8 °C. Če raztopino VYEPTI shranjujete pri temperaturi 2 °C – 8 °C, počakajte, da se raztopina VYEPTI pred infundiranjem segreje na sobno temperaturo. NE ZAMRZUJTE.

Zdravilo VYEPTI 100 mg odmerek

Za pripravo raztopine VYEPTI za infundiranje odvezmite 1,0 ml raztopine VYEPTI iz ene 100-mg viala za enkratno uporabo s pomočjo sterilne igle in brizge. Vbrizgajte vsebnost 1,0 ml (100 mg) v 100-ml vrečko z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Zdravilo VYEPTI 300 mg odmerek

Za pripravo raztopine VYEPTI za infundiranje odvezmite 1,0 ml raztopine VYEPTI iz treh 100-mg vial za enkratno uporabo ali 3,0 ml raztopine VYEPTI iz ene 300-mg viala za enkratno uporabo s pomočjo sterilne igle in brizge. Vbrizgajte tako pridobljeno vsebnost 3,0 ml (300 mg) v 100-ml vrečko z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Navodila za aplikacijo infuzije

Parenteralna zdravila morate pred apliciranjem vizualno pregledati in preveriti, ali vsebujejo delce in ali so obarvana. Tekočine ne uporabite, če vsebuje vidne delce, je motna ali razbarvana.

Infundirajte 100-mg odmerek zdravila VYEPTI ali 300-mg odmerek zdravila VYEPTI, kot je predpisano, po tem, ko ste razredčili vsebino vial v 100-ml vrečki 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje, v trajanju približno 30 minut. Uporabite komplet za intravenozno infundiranje z 0,2 ali 0,22 µm zaporednim ali dodatnim filtrom. Po koncu infundiranja sperite infuzijski kateter z 20 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Zdravila VYEPTI se ne sme aplicirati v obliki bolusne injekcije.

Skozi infuzijski sistem ne smete aplicirati nobenih drugih zdravil in jih prav tako ne smete mešati z zdravilom VYEPTI.

Neuporabljenega zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. januar 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Avstrija

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

VYEPTI 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
eptinezumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala koncentrata vsebuje 100 mg eptinezumaba na ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol, L-histidin, L-histidin hidroklorid monohidrat, polisorbat 80 in voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala
3 viala
1 ml
3 x 1 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po redčenju
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte in ne stresajte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1599/001

EU/1/21/1599/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

VYEPTI 100 mg sterilni koncentrat
eptinezumab
i.v. uporaba po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

VYEPTI 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
eptinezumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala koncentrata vsebuje 300 mg eptinezumaba na 3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol, L-histidin, L-histidin hidroklorid monohidrat, polisorbit 80 in voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala
3 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po redčenju
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte in ne stresajte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1599/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

VYEPTI 300 mg sterilni koncentrat
eptinezumab
i.v. uporaba po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

YYEPTI 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje VYEPTI 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje eptinezumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo VYEPTI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo VYEPTI
3. Kako uporabljati zdravilo VYEPTI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila VYEPTI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo VYEPTI in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo VYEPTI vsebuje aktivno učinkovino eptinezumab, ki zaustavi aktivnost naravne snovi v telesu, imenovane peptid, povezan z genom za kalcitonin (CGRP). Pri osebah z migreno so ravni te snovi morda povečane.

Zdravilo VYEPTI se uporablja za **preprečevanje migrene** pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske dni na mesec.

Zdravilo VYEPTI lahko zmanjša število migrenskih dni na mesec in izboljša kakovost vašega življenja. Preventivni učinek boste morda občutili že prvi dan po prejetju tega zdravila.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo VYEPTI

Ne uporabljajte zdravila VYEPTI

- če ste alergični na eptinezumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo VYEPTI se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če imate srčno-žilno bolezen..

Zdravilo VYEPTI lahko povzroči resne alergijske reakcije. Te reakcije se lahko razvijejo hitro, tudi med prejemanjem zdravila. Takoj obvestite zdravnika, če občutite kakršne koli simptome alergijske reakcije, kot na primer:

- težave z dihanjem;

- hiter ali šibek srčni utrip ali nenadno znižanje krvnega tlaka, zaradi česar občutite vrtoglavico ali omotičnost;
- oteklost ustnic ali jezika;
- hudo srbečico na koži ali izpuščaj, med prejetjem zdravila VYEPTI ali po tem, ko ste ga prejeli.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila VYEPTI pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočena, saj ga pri tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo VYEPTI

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Med nosečnostjo se je bolje izogibati uporabi zdravila VYEPTI, saj učinki tega zdravila pri nosečnicah niso znani.

Ni znano, ali se zdravilo VYEPTI izloča v materino mleko. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali morate prenehati dojit ali pa prenehati z uporabo zdravila VYEPTI. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo VYEPTI. Skupaj z zdravnikom se odločite, ali lahko dojite in obenem prejimate zdravilo VYEPTI.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo VYEPTI nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo VYEPTI vsebuje sorbitol

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate dedno intoleranco za fruktozo.

Zdravilo VYEPTI vsebuje polisorbat

Zdravilo VYEPTI vsebuje 0,15 mg polisorbata 80 na ml. Polisorbat lahko povzroči alergijske reakcije. Povejte svojemu zdravniku, če imate znane alergije.

3. Kako uporabljati zdravilo VYEPTI

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo VYEPTI se aplicira kot (kapalna) infuzija v veno. Infuzija traja približno 30 minut. Zdravilo VYEPTI vam bo apliciralo zdravstveno osebje, ki bo pripravilo raztopino, preden vam jo aplicira. Med infundiranjem in po njem vas bo zdravstveno osebje opazovalo v skladu z normalno klinično prakso glede znakov alergijske reakcije.

Priporočeni odmerek je 100 mg, ki se aplicira vsakih 12 tednov. Nekaterim bolnikom lahko koristi odmerek 300 mg na vsakih 12 tednov. Zdravnik bo odločil, kakšen je ustrezen odmerek za vas in kako dolgo morate nadaljevati z zdravljenjem.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila VYEPTI, kot bi smeli

Ker vam bo zdravilo apliciralo zdravstveno osebje, je malo verjetno, da boste prejeli prevelik odmerek zdravila VYEPTI. Obvestite zdravnika, če menite, da je do tega prišlo.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo VYEPTI

Če je odmerek izpuščen, bo vaš zdravnik odločil, kdaj morate prejeti naslednji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, saj boste morda potrebovali nujno medicinsko pomoč:

Pogosti: lahko se pojavijo pri 1 od 10 oseb:

- **alergijske reakcije in druge reakcije zaradi infundiranja**

Reakcije se lahko pojavijo hitro med infundiranjem. Simptomi alergijskih reakcij so naslednji:

- težave z dihanjem;
- hiter ali šibek srčni utrip;
- nenadno znižanje krvnega tlaka, zaradi česar občutite vrtoglavico ali omotičnost;
- zatekanje ustnic ali jezika;
- hudo srbenje kože, izpuščaj.

Resne alergijske reakcije so občasne (lahko se pojavijo pri 1 od 100 oseb).

Drugi simptomi, ki se lahko pojavijo zaradi infundiranja, vključujejo dihalne simptome (kot so zamašen nos ali izcedek iz nosu, draženje žrela, kašelj, kihanje, kratka sapa) in občutek utrujenosti. Ti simptomi običajno niso resni in so kratkotrajni.

Drugi neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

Pogosti: lahko se pojavijo pri 1 od 10 oseb:

- utrujenost.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila VYEPTI

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte in ne stresajte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če zdravilo VYEPTI vzamete iz hladilnika, ga morate shranjevati pri sobni temperaturi (pod 25 °C) v originalni škatli in porabiti v 7 dneh, sicer ga zavržite. Ko zdravilo VYEPTI vzamete iz hladilnika, ga ne dajajte več nazaj.

Po redčenju se lahko raztopino shranjuje pri sobni temperaturi (pod 25 °C) ali pa se jo hrani v hladilniku pri temperaturi 2 °C – 8 °C. Razredčeno raztopino za infundiranje je treba aplicirati v roku 8 ur.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da raztopina vsebuje vidne delce, je motna ali razbarvana.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo VYEPTI

- Učinkovina je eptinezumab.
- Ena viala s 100 mg koncentrata vsebuje 100 mg eptinezumaba na ml.
- Ena viala s 300 mg koncentrata vsebuje 300 mg eptinezumaba na 3 ml.
- Druge sestavine so sorbitol (E420), L-histidin, L-histidin hidroklorid monohidrat, polisorbit 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila VYEPTI in vsebina pakiranja

Koncentrat VYEPTI za raztopino za infundiranje je bistra do nekoliko mlečna, brezbarvna do rjavkasto-rumena tekočina. Ena viala vsebuje koncentrat v viali iz prozornega stekla z gumijastim zamaškom, aluminijastim tesnilom in plastično zaščitno zaporko.

Zdravilo VYEPTI 100 mg koncentrat je na voljo v pakiranjih s po 1 in 3 vialami za enkratno uporabo. Zdravilo VYEPTI 300 mg koncentrat je na voljo v pakiranju s po 1 vialo za enkratno uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za redčenje in apliciranje

Zdravilo je treba pred apliciranjem razredčiti. Razredčeno raztopino mora pripraviti zdravstveni delavec, ki naj za to uporabi aseptično metodo in tako zagotovi sterilnost pripravljene raztopine za infundiranje.

Zdravilo ne vsebuje konzervansov in je namenjeno le za enkratno uporabo. Morebitno količino neuporabljenega zdravila je treba zavreči.

Pred redčenjem je treba zdravilo (koncentrat v vialah) vizualno pregledati. Zdravila ne uporabite, če koncentrat vsebuje vidne delce, je moten ali razbarvan (kakorkoli drugačen kot bister do rahlo opalescenten, brezbarven do rjavkasto-rumen).

Za oba odmerka, 100 mg in 300 mg, morate uporabiti 100-ml vrečko raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za pripravo raztopine VYEPTI za infundiranje, v skladu z naslednjimi navodili. Za pripravo raztopine VYEPTI za infundiranje ne smete uporabiti nobenih drugih intravenskih raztopin za redčenje ali drugega volumna.

Nežno obrnite raztopino zdravila VYEPTI, da se popolnoma premeša. Ne stresajte.

Po redčenju je treba raztopino VYEPTI za infundiranje infundirati v roku 8 ur. V tem času se lahko raztopino za infundiranje VYEPTI hrani pri sobni temperaturi (pod 25 °C) ali pa se jo hrani v hladilniku, pri temperaturi 2 °C – 8 °C. Če raztopino shranjujete pri temperaturi 2 °C – 8 °C, počakajte, da se raztopina VYEPTI pred infundiranjem segreje na sobno temperaturo. NE ZAMRZUJTE.

- **Zdravilo VYEPTI 100 mg odmerek**

Za pripravo raztopine VYEPTI za infundiranje odzemetite 1,0 ml raztopine VYEPTI iz ene 100-mg vial za enkratno uporabo s pomočjo sterilne igle in brizge. Vbrizgajte 1,0 ml (100 mg) vsebino v 100-ml vrečko z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

- **Zdravilo VYEPTI 300 mg odmerek**

Za pripravo raztopine VYEPTI za infundiranje odzemetite 1,0 ml raztopine VYEPTI iz treh 100-mg vial za enkratno uporabo ali 3,0 ml raztopine VYEPTI iz ene 300-mg vial za enkratno uporabo s pomočjo sterilne igle in brizge. Vbrizgajte tako pridobljeno 3,0 ml (300 mg) vsebino v 100-ml vrečko z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Navodila za apliciranje infundiranja

Parenteralna zdravila je treba pred apliciranjem vizualno pregledati in preveriti, ali vsebujejo delce in ali so obarvana. Tekočine ne uporabite, če vsebuje vidne delce, je motna ali razbarvana.

Infundirajte 100-mg odmerek zdravila VYEPTI ali 300-mg odmerek zdravila VYEPTI, kot je predpisano, po tem, ko ste razredčili vsebino vial v 100-ml vrečki 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje, približno 30 minut. Uporabite komplet za intravenozno infundiranje z 0,2 ali 0,22 µm zaporednim ali dodatnim filtrom. Po koncu infundiranja sperite infuzijski kateter z 20 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Zdravila VYEPTI se ne sme aplicirati v obliki bolusne injekcije.

Skozi infuzijski sistem ne smete aplicirati nobenih drugih zdravil in jih prav tako ne smete mešati z zdravilom VYEPTI.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.