

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VYEPTI 100 mg koncentrát pro infuzní roztok.

VYEPTI 300 mg koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

VYEPTI 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička koncentráту obsahuje 100 mg eptinezumabu v 1 ml.

VYEPTI 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička koncentráту obsahuje 300 mg eptinezumabu ve 3 ml.

Eptinezumab je humanizovaná monoklonální protilátka produkovaná v buňkách kvasinky *Pichia pastoris*.

Pomocné látky se známým účinkem.

Tento léčivý přípravek obsahuje 40,5 mg sorbitolu v jednom ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Koncentrát pro infuzní roztok je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až hnědožlutý s pH 5,5–6,1 a osmolalitou 290–350 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

VYEPTI je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří mají nejméně 4 migrenózní dny v měsíci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit lékař se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou migrény. Infuzi přípravku VYEPTI má zahájit a dohlížet na ni zdravotnický pracovník.

Dávkování

Doporučená dávka je 100 mg podávaných ve formě intravenózní infuze každých 12 týdnů. Některým pacientům může prospívat dávka 300 mg podávaná ve formě intravenózní infuze každých 12 týdnů (viz bod 5.1).

Potřeba zvýšení dávky má být posouzena do 12 týdnů od zahájení léčby. Při změně dávkování má být první dávka nového režimu podána v nejbližším plánovaném termínu podání.

Celkový přínos a pokračování léčby mají být posouzeny 6 měsíců po zahájení léčby. Jakékoli další rozhodnutí o pokračování léčby má být učiněno individuálně u každého pacienta.

Zvláštní populace

Starší osoby (ve věku 65 let a více)

Pro použití přípravku VYEPTI u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici pouze omezené údaje. U starších pacientů není nutná úprava dávky, protože farmakokinetika eptinezumabu nebyla věkem ovlivněna.

Porucha funkce ledvin/jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku VYEPTI u dětí ve věku 6 až 18 let nebyla dosud stanovena.

V současné době nejsou dostupné žádné údaje.

U dětí mladších 6 let není použití přípravku VYEPTI k profylaxi migrény relevantní.

Způsob podání

Přípravek VYEPTI je určen k intravenóznímu podání pouze po naředění.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Po naředění podávejte infuzi přípravku VYEPTI po dobu přibližně 30 minut.

Ošetřující zdravotnický pracovník má pacienty během infuze a po ní sledovat nebo monitorovat podle obvyklé klinické praxe.

Přípravek VYEPTI nepodávejte jako bolusovou injekci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pacienti s kardiovaskulárním, neurologickým nebo psychiatrickým onemocněním

Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze (např. hypertenze, ischemická choroba srdeční) byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 5.1). U těchto pacientů nejsou k dispozici žádné

údaje o bezpečnosti. U pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory, jako je diabetes, kardiovaskulární onemocnění a hyperlipidemie, jsou k dispozici omezené údaje o bezpečnosti.

Z klinických studií byli vyloučeni pacienti s anamnézou neurologického onemocnění nebo pacienti s nekontrolovaným a/nebo neléčeným psychiatrickým onemocněním. U těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené údaje o bezpečnosti.

Závažná hypersenzitivita

Byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktických reakcí, které se mohou objevit během několika minut po zahájení infuze. Většina hypersenzitivních reakcí se vyskytla během infuze a nebyla závažná (viz bod 4.8). Pokud dojde k závažné hypersenzitivní reakci, je třeba podávání přípravku VYEPTI okamžitě přerušit a zahájit vhodnou terapii. Pokud hypersenzitivní reakce není závažná, je pokračování v další léčbě přípravkem VYEPTI na zvažení ošetřujícího lékaře s ohledem na poměr přínosu a rizika pro konkrétního pacienta.

Pomocné látky

Přípravek VYEPTI obsahuje sorbitol (E 420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (hereditary fructose intolerance, HFI) nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné. U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HFI.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Eptinezumab není metabolizován enzymy cytochromu P450. Proto se interakce eptinezumabu se současně podávanými léky, které jsou substráty, induktory nebo inhibitory enzymů cytochromu P450, nepovažují za pravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání eptinezumabu těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity eptinezumabu na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Je známo, že lidský IgG prochází placentární bariérou, a proto se eptinezumab může přenášet z matky na vyvíjející se plod.

Podávání přípravku VYEPTI v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o přítomnosti eptinezumabu v lidském mateřském mléce, o účincích na kojené dítě ani o účincích na tvorbu mléka. Je známo, že lidský IgG se v prvních dnech po porodu vylučuje do mateřského mléka a jeho koncentrace brzy poté klesá na nízké hodnoty; v důsledku toho nelze vyloučit riziko pro kojené dítě v tomto krátkém období. Po tomto období je možné zvážit použití eptinezumabu během kojení, pouze pokud je to klinicky indikováno.

Fertilita

Účinek eptinezumabu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen. Studie s eptinezumabem na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu samic a samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek VYEPTI nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích bylo přípravkem VYEPTI léčeno více než 2 000 pacientů, z toho přibližně 1 000 pacientů bylo přípravku vystaveno po dobu 48 týdnů (čtyři dávky). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nazofaryngitida a hypersenzitivita. Většina reakcí hypersenzitivity se vyskytla během infuze a nebyla závažná. Nežádoucí příhody související s místem podání infuze se vyskytovaly zřídka a v podobném poměru u pacientů s přípravkem VYEPTI a placebem (< 2 %), bez zjevného vztahu k dávce přípravku VYEPTI. Nejčastějším nežádoucím účinkem souvisejícím s místem podání infuze byla extravazace v místě infuze, která se vyskytla u < 1 % pacientů s přípravkem VYEPTI a placebem.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií a zkušeností po uvedení přípravku na trh (tabulka 1) jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnosti byly vyhodnoceny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až < 1/10); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1\,000); velmi vzácné (< 1/10\,000).

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek (preferovaný termín)	Kategorie četnosti
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce	Časté
	Anafylaktická reakce ¹	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce související s infuzí	Časté
	Únava	Časté

¹ Nebylo hlášeno ve studiích PROMISE 1 a PROMISE 2, ale bylo hlášeno v jiných studiích a po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nazofaryngitida

Přibližně u 8 % pacientů s dávkou 300 mg, 6 % pacientů s dávkou 100 mg a 6 % pacientů dostávajících placebo se ve studiích PROMISE 1 a PROMISE 2 vyskytla nazofaryngitida. Nazofaryngitida se nejčastěji vyskytovala po první dávce přípravku VYEPTI v jakémkoli v množství. S dalšími dávkami se výskyt výrazně snížil a poté zůstal poměrně stabilní.

Hypersenzitivní reakce a reakce související s infuzí

Byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktických reakcí, které se mohou objevit během několika minut po zahájení infuze (viz bod 4.4). Hlášené anafylaktické reakce zahrnovaly příznaky hypotenze a dýchacích obtíží a vedly k přerušení podávání přípravku VYEPTI. Další hypersenzitivní reakce, včetně angioedému, kopřivky, zrudnutí, vyrážky a svědění, byly ve studiích PROMISE 1 a PROMISE 2 hlášeny přibližně u 4 % pacientů s dávkou 300 mg, 3 % pacientů s dávkou 100 mg a 1 % pacientů dostávajících placebo.

Další symptomy hlášené ve spojení s infuzí eptinezumabu zahrnují respirační symptomy (nosní kongesce, rýma, podráždění hrdla, kašel, kýčání, dušnost) a únavu (viz níže). Většina těchto příhod byla nezávažná a přechodné povahy.

Únava

Přibližně 3 % pacientů léčených eptinezumabem a 2 % pacientů dostávajících placebo v placebem kontrolovaných klinických studiích pocítovala únavu. Únava se nejčastěji vyskytovala v den první infuze. Po prvním týdnu a při dalších infuzích byla únava hlášena v nižší míře a její výskyt byl srovnatelný s placebem.

Imunogenita

V klinických studiích PROMISE 1 (až 56 týdnů) a PROMISE 2 (až 32 týdnů) byl výskyt protilátek proti eptinezumabu v obou studiích 18 % (105/579) u pacientů s dávkou 100 mg a 20 % (115/574) u pacientů s dávkou 300 mg každých 12 týdnů. V obou studiích dosáhl výskyt protilátek proti eptinezumabu vrcholu ve 24. týdnu a poté vykazoval trvalý pokles i po následném podávání každých 12 týdnů. Výskyt neutralizačních protilátek v obou studiích byl 8,3 % (48/579) pro skupiny léčené dávkou 100 mg a 6,1 % (35/574) pro skupiny léčené dávkou 300 mg.

V otevřené studii PREVAIL (až 96 týdnů léčby 300 mg přípravku VYEPTI každých 12 týdnů) se u 18 % (23/128) pacientů objevily protilátky proti eptinezumabu s celkovým výskytem neutralizačních protilátek 7 % (9/128). Ve 48. týdnu bylo 5,3 % pacientů ADA pozitivních, v 72. týdnu byla ADA pozitivní 4 % pacientů a ve 104. týdnu (poslední hodnocení ve studii) byli všichni pacienti, s výjimkou jednoho pacienta ztraceného pro další sledování, ADA negativní.

V klinických studiích se ukázalo, že u pacientů, u nichž se objevily protilátky proti eptinezumabu, byly koncentrace eptinezumabu v plazmě nižší. V klinických studiích nebyl prokázán vliv vývoje protilátek proti eptinezumabu na účinnost nebo bezpečnost.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Dávky až 1 000 mg byly podávány intravenózně lidem bez problémů se snášenlivostí nebo klinicky významných nežádoucích účinků.

V případě předávkování má být pacient léčen symptomaticky a podle potřeby mají být zavedena podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika, antagonisté CGRP (calcitonin gene-related peptide), ATC kód: N02CD05.

Mechanismus účinku

Eptinezumab je rekombinantní humanizovaná protilátka proti imunoglobulinu G1 (IgG1), která se váže na α - a β - formy lidského peptidu souvisejícího s genem calcitoninu (CGRP, calcitonin-gene related peptide), s nízkou pikomolární afinitou (4 a 3 pM Kd). Eptinezumab brání aktivaci receptorů CGRP, a tím i následné kaskádě fyziologických dějů spojených s iniciací záchvatů migrény.

Eptinezumab inhibuje neurogení zánět a vazodilataci zprostředkované α - a β -CGRP.

Eptinezumab je vysoce selektivní (> 100 000krát *oproti* příbuzným neuropeptidům amylinu, calcitoninu, adrenomedulinu a intermedinu).

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek VYEPTI (eptinezumab) byl hodnocen k preventivní léčbě migrény ve dvou pivotních placebem kontrolovaných studiích: Studie PROMISE 1 byla provedena u pacientů s epizodickou migrénou (n=888) a studie PROMISE 2 u pacientů s chronickou migrénou (n=1 072). Zařazení pacienti měli v anamnéze migrény (s aurou nebo bez ní) trvající nejméně 12 měsíců podle diagnostických kritérií Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-II nebo III).

PROMISE 1: epizodická migréna

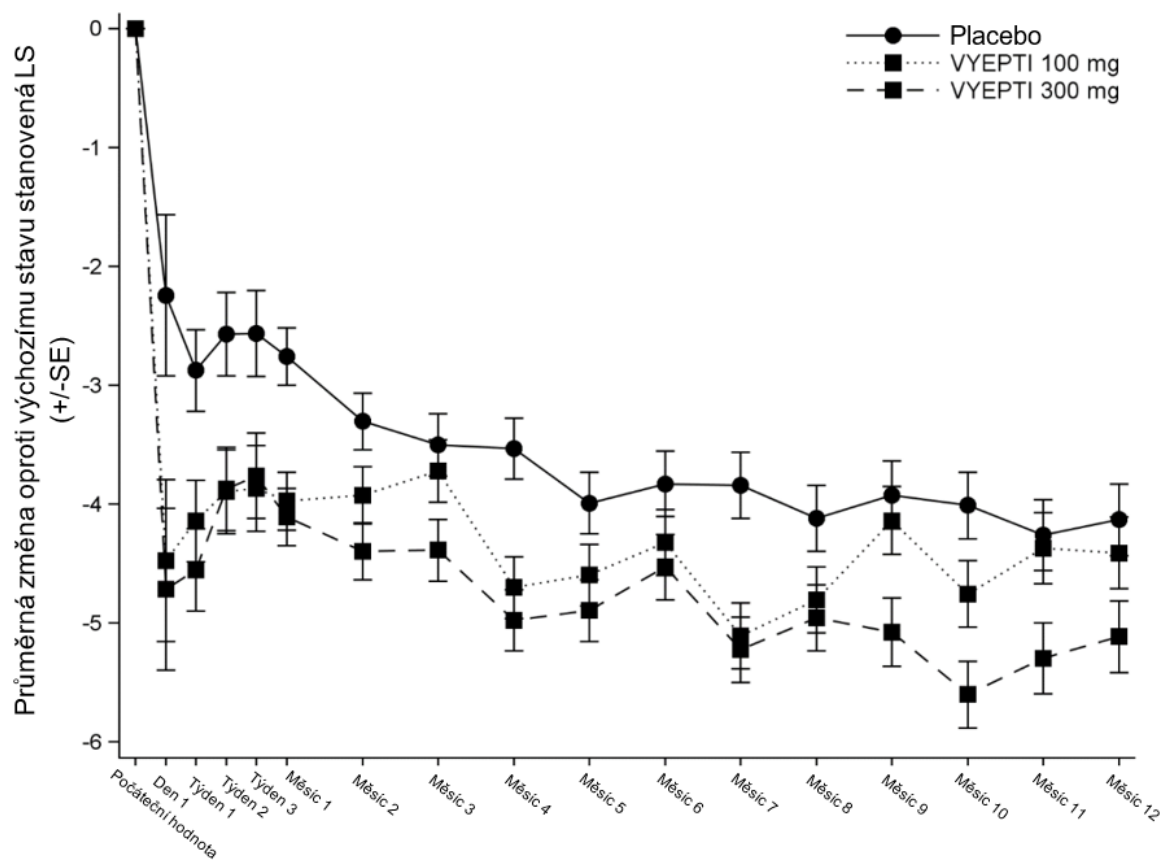
PROMISE 1 byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie paralelních skupin, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku VYEPTI v preventivní léčbě epizodické migrény u dospělých. Celkem 665 pacientů bylo randomizováno k podávání placebo (n=222), 100 mg eptinezumabu (n=221) nebo 300 mg eptinezumabu (n=222) každých 12 týdnů po dobu 48 týdnů (4 infuze). Epizodická migréna byla definována jako ≥ 4 a ≤ 14 dnů bolesti hlavy, z nichž alespoň 4 migrenózní dny musely být v každém 28denním období během 3 měsíců před screeningem a potvrzeny během výchozího období (baseline period). Pacienti mohli během studie současně užívat přípravky k léčbě akutní migrény nebo bolesti hlavy, včetně přípravků specifických k léčbě migrény (tj. triptany, deriváty ergotaminu). Pravidelné užívání (více než 7 dní v měsíci) jiné léčby k prevenci migrény nebylo povoleno.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna průměrného počtu dnů s migrénou za měsíc (MMD, monthly migraine days) během týdnů 1-12 oproti výchozímu stavu (baseline). Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly $\geq 50\%$ a $\geq 75\%$ výskyt respondérů na léčbu migrény definovaný jako podíl pacientů, kteří dosáhli alespoň stanoveného procentuálního snížení počtu dnů s migrénou v týdnech 1–12, $\geq 75\%$ výskyt respondérů na léčbu migrény v týdnech 1–4 a procento pacientů s migrénou den po první dávce (den 1).

Průměrný věk pacientů byl 40 let (od 18 do 71 let), 84 % pacientů tvořily ženy a 84 % běloši. Na počátku léčby byl průměrný počet dnů s migrénou za měsíc 8,6 a výskyt pacientů s migrénou v daný den byl 31 %; obojí bylo ve všech léčebných skupinách podobné.

Snížení průměrného počtu dnů s migrénou za měsíc oproti placebo bylo u obou dávek pozorováno od prvního dne po podání.

Obrázek 1 Průměrné změny počtu dnů s migrénou za měsíc oproti výchozímu stavu (baseline) ve studii PROMISE 1



LS = metoda nejmenších čtverců;; VYEPTI = eptinezumab

V každém časovém bodě byla k odhadu průměrné změny oproti výchozímu stavu použita metoda ANCOVA zahrnující léčbu a profylaktické užívání léků jakožto faktory a výchozí počet dnů s migrénou jako spojitou kovariátu.

Tabulka 2: Primární a klíčové sekundární cílové parametry účinnosti ve studii PROMISE 1 (epizodická migréna)

	VYEPTI 100 mg n = 221	VYEPTI 300 mg n = 222	Placebo n = 222
Dny s migrénou za měsíc (MMD) – týdny 1–12			
Výchozí hodnota	8,7	8,6	8,4
Průměrná změna	-3,9	-4,3	-3,2
Rozdíl oproti placebu	-0,7	-1,1	
CI ₉₅ %	(-1,3; -0,1)	(-1,7; -0,5)	
p-hodnota oproti placebu	0,0182	0,0001	
≥ 75 % respondérů MMD – týdny 1–4			
Respondéři	30,8 %	31,5 %	20,3 %
Rozdíl oproti placebu	10,5 %	11,3 %	
o-hodnota <i>oproti</i> placebu	0,0112	0,0066	
≥ 75 % respondérů MMD – týdny 1–12			
Respondéři	22,2 %	29,7 %	16,2 %
Rozdíl oproti placebu	6,0 %	13,5 %	
p-hodnota <i>oproti</i> placebu	0,1126	0,0007	
≥ 50 % respondérů MMD – týdny 1–12			
Respondéři	49,8 %	56,3 %	37,4 %
Rozdíl oproti placebu	12,4 %	18,9 %	
p-hodnota <i>oproti</i> placebu	0,0085	0,0001	

PROMISE 2: chronická migréna

PROMISE 2 byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná globální studie paralelních skupin zaměřená na hodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku VYEPTI v preventivní léčbě chronické migrény u dospělých. Celkem bylo randomizováno 1 072 pacientů, kteří dostávali buď placebo (n=366) nebo 100 mg eptinezumabu (n=356) nebo 300 mg eptinezumabu (n=350) každých 12 týdnů po dobu 24 týdnů (2 infuze). Chronická migréna byla definována jako ≥ 15 až ≤ 26 dnů s bolestí hlavy, z nichž ≥ 8 bylo vyhodnoceno jako dny s migrénou během 3 měsíců před screeningem a potvrzeno během 28denního screeningového období. Během studie mohli pacienti užívat přípravky k akutní léčbě nebo prevenci migrény nebo bolesti hlavy v zavedeném stabilním režimu (s výjimkou botulotoxinu (onabotulinu) typu A).

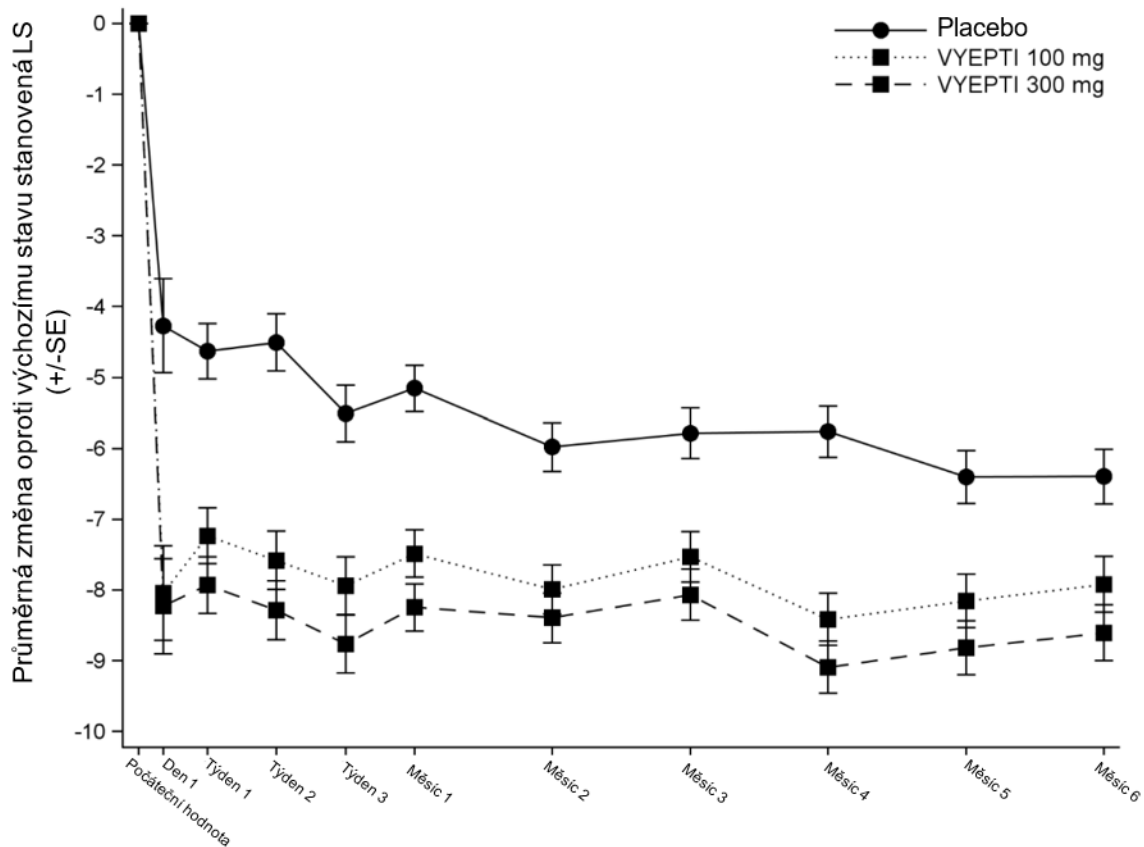
Do populace studie bylo zařazeno celkem 431 pacientů (40 %) s duální diagnózou chronické migrény a bolesti hlavy způsobené nadužíváním léků (spojené s nadužíváním triptanů, ergotaminu nebo kombinovaných analgetik > 10 dní/měsíc nebo paracetamolu, kyseliny acetylsalicylové nebo nesteroidních protizánětlivých léků ≥ 15 dní/měsíc) potvrzenou během screeningového období.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna průměrného počtu MMD v týdnech 1-12 oproti výchozímu stavu. Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly $\geq 50\%$ a $\geq 75\%$ výskyt respondérů na léčbu migrény definovaný jako podíl pacientů, kteří dosáhli daného procentuálního snížení počtu dnů s migrénou v týdnech 1–12, $\geq 75\%$ výskyt respondérů na léčbu migrény v týdnech 1–4, procento pacientů s migrénou den po podání dávky, snížení výskytu migrény od výchozího stavu do týdne 4, změna celkového skóre v testu Headache Impact Test (HIT-6) ve 12. týdnu (pouze dávka 300 mg) oproti výchozímu stavu a změna počtu dnů v měsíci s akutní medikací k léčbě migrény oproti výchozímu stavu, průměr za týdny 1–12 (pouze dávka 300 mg).

Průměrný věk pacientů byl 41 let (od 18 do 65 let), 88 % pacientů byly ženy a 91 % byli běloši. Čtyřicet jedna procent pacientů užívalo současně léky k prevenci migrény. Na počátku léčby byl průměrný počet dnů s migrénou za měsíc 16,1 a výskyt pacientů s migrénou v daný den 57,6 %; obojí bylo ve všech léčebných skupinách podobné.

Snížení průměrného počtu dnů s migrénou v měsíci oproti placebo bylo u obou dávek pozorováno od prvního dne po podání.

Obrázek 2: Průměrné změny dnů s migrénou za měsíc oproti výchozímu stavu ve studii PROMISE 2



LS = metoda nejmenších čtverců;; VYEPTI = eptinezumab

V každém časovém bodě byla k odhadu průměrné změny oproti výchozímu stavu použita metoda ANCOVA zahrnující léčbu jakožto faktor a výchozí počet dnů s migrénou jakožto spojitou kovariátu.

Tabulka 3: Primární a klíčové sekundární cílové parametry účinnosti ve studii PROMISE 2 (chronická migréna)

	VYEPTI 100 mg n = 356	VYEPTI 300 mg n = 350	Placebo n = 366
Dny s migrénou za měsíc (MMD) – týdny 1–12			
Výchozí hodnota	16,1	16,1	16,2
Průměrná změna	-7,7	-8,2	-5,6
Rozdíl oproti placebo	-2,0	-2,6	
CI ₉₅ %	(-2,9; -1,2)	(-3,5; -1,7)	
p-hodnota <i>oproti</i> placebo	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75 % respondérů MMD – týdny 1–4			
Respondéři	30,9 %	36,9 %	15,6 %
Rozdíl oproti placebo	15,3 %	21,3 %	
p-hodnota <i>oproti</i> placebo	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75 % respondérů MMD – týdny 1–12			
Respondéři	26,7 %	33,1 %	15,0 %
Rozdíl oproti placebo	11,7 %	18,1 %	
p-hodnota <i>oproti</i> placebo	0,0001	< 0,0001	
≥ 50 % respondérů MMD – týdny 1–12			
Respondéři	57,6 %	61,4 %	39,3 %
Rozdíl oproti placebo	18,2 %	22,1 %	
p-hodnota <i>oproti</i> placebo	< 0,0001	< 0,0001	
Skóre HIT-6 – týden 12^a			
Výchozí hodnota	65,0	65,1	64,8
Průměrná změna	-6,2	-7,3	-4,5
Rozdíl oproti placebo	-1,7	-2,9	
CI ₉₅ %	(-2,8; -0,7)	(-3,9; -1,8)	
p-hodnota <i>oproti</i> placebo	0,0010	< 0,0001	
Dny v měsíci s užíváním akutní medikace – týdny 1–12^{a,b}			
Výchozí hodnota	6,6	6,7	6,2
Průměrná změna	-3,3	-3,5	-1,9
Rozdíl oproti placebo	-1,2	-1,4	
CI ₉₅ %	(-1,7; -0,7)	(-1,9; -0,9)	
p-hodnota <i>oproti</i> placebo	< 0,0001	< 0,0001	

^a Cílový parametr pro dávku 100 mg nebyl předem specifikovaným klíčovým sekundárním cílovým parametrem.

^b Počáteční hodnota byla průměrná hodnota za 28denní screeningové období před zahájením léčby.

Pacienti s diagnózou bolest hlavy z nadužívání léků

U 431 (40 %) pacientů, u nichž byla v rámci studie PROMISE-2 diagnostikována bolest hlavy způsobená nadužíváním léků (medication-overuse headache, MOH), byla průměrná změna MMD oproti výchozímu stavu (týdny 1–12) u přípravku VYEPTI v dávce 100 mg - 8,4 dne, u přípravku VYEPTI v dávce 300 mg - 8,6 dne a u placebo - 5,4 dne (průměrný rozdíl oproti placebo - 3,0 dne u 100 mg a - 3,2 dne u 300 mg).

PREVAIL: dlouhodobá studie

Přípravek VYEPTI v dávce 300 mg byl podáván každých 12 týdnů intravenózní infuzí po dobu až 96 týdnů 128 pacientům s chronickou migrénou. Primárním cílem bylo vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost po opakovaných dávkách přípravku VYEPTI. Sekundární cíle zahrnovaly charakterizaci farmakokinetických a imunogenních profilů přípravku VYEPTI (bod 4.8) a hodnocení terapeutického účinku přípravku VYEPTI na několika pacienty hlášených výstupech týkajících se migrény a kvality života, včetně testu Headache Impact Test (HIT-6). Průměrný věk pacientů byl 41,5 let (od 18 do 65 let), 85 % pacientů byly ženy, 95 % byli běloši a 36 % osob užívalo současně léky k prevenci migrény. Průměrný počet dnů s migrénou za 28 dní během 3 měsíců předcházejících screeningu byl 14,1 dne. Studii dokončilo celkem 100 pacientů (78,1 %) (104. týden). Pacienti na začátku léčby trpěli závažnými obtížemi s průměrnou celkovou hodnotou 65 v testu HIT-6. Průměrná změna od výchozího stavu do 104. týdne byla -9,7 ($p < 0,0001$). Bezpečnostní profil odpovídal bezpečnostním profilům pozorovaným v randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích a po dobu až 96 týdnů byla pozorována setrvalá účinnost na parametry relevantní pro pacienta.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem VYEPTI u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v rámci preventivní léčby migrény (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Protože se přípravek VYEPTI podává intravenózně, je 100 % biologicky dostupný. Eptinezumab vykazuje lineární farmakokinetiku a expozice se zvyšuje úměrně s dávkami od 10 do 1000 mg. Ustáleného stavu se dosáhne po první dávce při dávkovacím schématu jednou za 12 týdnů. Medián doby do dosažení maximální koncentrace (C_{max}) je 30 minut (konec infuze) a průměrný terminální eliminační poločas je 27 dní. Průměrné podíly akumulace na základě C_{max} a AUC_{0-tau} jsou 1,08, resp. 1,15.

Absorpce

VYEPTI se podává intravenózní infuzí, která obchází extravaskulární absorpci a je 100 % biologicky dostupná. Medián doby do maximální koncentrace byl dosažen na konci infuze (30 minut).

Distribuce

Centrální distribuční objem (V_c) eptinezumabu byl přibližně 3,7 litru.

Biotransformace

Očekává se, že eptinezumab bude rozložen proteolytickými enzymy na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminace

Zdánlivá clearance eptinezumabu byla 0,15 l/den a terminální eliminační poločas byl přibližně 27 dní.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetická analýza zahrnující 2 123 subjektů zkoumala vliv věku, pohlaví, etnické příslušnosti a tělesné hmotnosti na farmakokinetiku eptinezumabu. V porovnání se subjektem s tělesnou hmotností 70 kg byla expozice eptinezumabu v ustáleném stavu u subjektu s tělesnou hmotností 190 kg až o 52 % nižší, zatímco u subjektu s tělesnou hmotností 39 kg by byla až o 50 % vyšší. Z hodnocení expozice a reakce však nevyplýval žádný vliv tělesné hmotnosti na klinickou účinnost. Není nutná úprava dávky v závislosti na tělesné hmotnosti. Na základě populační

farmakokinetiky nebyla farmakokinetika eptinezumabu ovlivněna věkem (18–71 let), pohlavím ani rasou. Proto není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Nebyly provedeny žádné specializované studie zaměřené na poruchu funkce jater nebo ledvin, které by hodnotily vliv poruchy funkce jater a ledvin na farmakokinetiku eptinezumabu. Populační farmakokinetická analýza integrovaných údajů z klinických studií přípravku VYEPTI neodhalila žádné rozdíly u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, které by vyžadovaly úpravu dávky. Údaje pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, toxicity u mláďat, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Genotoxicita a kancerogeneze

Jelikož je nepravděpodobné, že by eptinezumab přímo interagoval s DNA nebo jiným chromozomálním materiálem, bylo hodnocení potenciální genotoxicity považováno za zbytečné a nebylo provedeno.

Vzhledem k tomu, že na základě rozsáhlého studia literatury týkající se inhibice CGRP nebylo zjištěno žádné riziko kancerogenity a že v dlouhodobých studiích na opicích nebyly pozorovány žádné proliferativní nálezy související s eptinezumabem, bylo testování kancerogenity považováno za zbytečné a nebylo provedeno.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol (E 420)
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po nařazení musí být infuzní roztok VYEPTI (přípravek VYEPTI a 0,9% injekční roztok chloridu sodného) podán pomocí infuze do 8 hodin (viz bod 6.6).

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem a neprotřepávejte.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek VYEPTI při uchovávání v původní krabičce při pokojové teplotě (do 25 °C) spotřebován do 2 dnů, jinak musí být zlikvidován. Pokud je uchováván při vyšší teplotě nebo po delší dobu, musí být zlikvidován.

Po naředění může být infuzní roztok VYEPTI (přípravek VYEPTI a 0,9% injekční roztok chloridu sodného) uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) nebo v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

4ml skleněná injekční lahvička třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou. Zátka injekční lahvičky je vyrobena bez použití přírodního kaučukového latexu.

VYEPTI 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

VYEPTI je k dispozici v baleních po 1 a 3 injekčních lahvičkách k jednorázovému použití.

VYEPTI 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

VYEPTI je k dispozici v balení po 1 injekční lahvičce k jednorázovému použití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Léčivý přípravek vyžaduje naředění před podáním. Ředění má připravit zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připraveného infuzního roztoku.

Léčivý přípravek neobsahuje konzervační látky a je určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován.

Před naředěním je třeba léčivý přípravek (koncentrát v injekčních lahvičkách) vizuálně zkontrolovat; nepoužívejte, pokud koncentrát obsahuje viditelné částice, je zakalený nebo změnil barvu (jinou než čirou až slabě opalizující, bezbarvou až hnědožlutou).

Pro dávku 100 mg i 300 mg je třeba k přípravě infuzního roztoku VYEPTI použít 100ml vak s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), jak je popsáno níže. K přípravě infuzního roztoku VYEPTI nesmí být použity žádné jiné intravenózní ředící látky ani objem.

Infuzní roztok VYEPTI jemně převraťte, aby se zcela promíchal. Neprotřepávejte.

Po naředění musí být infuzní roztok VYEPTI podán pomocí infuze do 8 hodin. Během této doby může být infuzní roztok VYEPTI uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) nebo v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C. Pokud je uchováván při teplotě 2 °C – 8 °C, nechte infuzní roztok VYEPTI před infuzí ohřát na pokojovou teplotu. **CHRAŇTE PŘED MRAZEM.**

Dávka přípravku VYEPTI 100 mg

Pro přípravu infuzního roztoku přípravku VYEPTI odeberte 1,0 ml přípravku VYEPTI z jedné injekční lahvičky k jednorázovému použití pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky. Obsah 1,0 ml (100 mg) vstříkněte do 100ml vaku s 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného.

Dávka přípravku VYEPTI 300 mg

Pro přípravu infuzního roztoku přípravku VYEPTI odeberte po 1,0 ml přípravku VYEPTI ze tří 100mg injekčních lahviček k jednorázovému použití nebo 3,0 ml přípravku VYEPTI z jedné 300mg injekční lahvičky k jednorázovému použití pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky. Výsledný obsah 3,0 ml (300 mg) vsťikněte do 100ml vaku s 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného.

Pokyny pro podávání infuze

Parenterální léčivé přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic a změnu barvy, pokud to roztok a obal dovolují. Nepoužívejte, pokud kapalina obsahuje viditelné částice nebo je zakalená či změnila barvu.

Dávku přípravku VYEPTI 100 mg nebo VYEPTI 300 mg podávejte podle předpisu po naředění obsahu injekční lahvičky ve 100ml vaku s 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného po dobu přibližně 30 minut. Použijte intravenózní infuzní set s *in-line* nebo přídavným filtrem 0,2 nebo 0,22 µm. Po ukončení infuze propláchněte hadičku 20 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného.

Přípravek VYEPTI nepodávejte jako bolusovou injekci.

Žádné jiné léky se nesmí podávat infuzním setem nebo míchat s přípravkem VYEPTI.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. ledna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 12. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>