

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΒΥΕΡΤΙ 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

ΒΥΕΡΤΙ 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ΒΥΕΡΤΙ 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος περιέχει 100 mg επτινεζουμάμπης ανά ml.

ΒΥΕΡΤΙ 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος περιέχει 300 mg επτινεζουμάμπης ανά 3 ml.

Η επτινεζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο παράγεται σε κύτταρα ζυμομύκητα *Pichia pastoris*.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 40,5 mg σορβιτόλης σε κάθε ml και 0,15 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον, άχρωμο έως καφεκίτρινο με pH 5,5-6,1 και ωσμωτικότητα 290-350 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ΒΥΕΡΤΙ ενδείκνυται για την προφύλαξη από την ημικρανία σε ενήλικες που έχουν τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ημικρανίας. Η έγχυση του ΒΥΕΡΤΙ πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από επαγγελματία υγείας.

## Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 12 εβδομάδες. Ορισμένοι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν από μια δοσολογία 300 mg η οποία χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 12 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ανάγκη για κλιμάκωση της δόσης θα πρέπει να αξιολογείται εντός 12 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας. Όταν γίνεται αλλαγή της δοσολογίας, η πρώτη δόση του νέου σχήματος θα πρέπει να χορηγείται την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα χορήγησης δόσης.

Το συνολικό όφελος και η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Κάθε περαιτέρω απόφαση για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα για τη χρήση του VYERTI σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς, καθώς η φαρμακοκινητική της επτινεζουμάμπης δεν επηρεάζεται από την ηλικία.

### *Νεφρική δυσλειτουργία/ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του VYERTI σε παιδιά ηλικίας 6 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του VYERTI σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για την προφύλαξη από ημικρανία.

## Τρόπος χορήγησης

Το VYERTI προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο μετά από αραίωση.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Μετά την αραίωση, προβείτε σε έγχυση του VYERTI για διάστημα περίπου 30 λεπτών.

Ο θεράπων επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να παρατηρεί ή να παρακολουθεί τους ασθενείς τόσο κατά τη διάρκεια της έγχυσης όσο και μετά από την έγχυση, σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική.

Μην χορηγείτε το VYERTI ως ταχεία έγχυση (bolus).

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

##### Ασθενείς με καρδιαγγειακές, νευρολογικές ή ψυχιατρικές νόσους

Οι ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (π.χ. υπέρταση, ισχαιμική καρδιακή νόσο) αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια σε αυτούς τους ασθενείς. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως διαβήτη, νόσους του κυκλοφορικού και υπερλιπιδαιμία.

Οι ασθενείς με ιστορικό νευρολογικών νόσων ή οι ασθενείς με ψυχιατρικές παθήσεις που δεν ήταν υπό έλεγχο ή/και που δεν αντιμετωπίζονταν θεραπευτικά αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια σε αυτούς τους ασθενείς.

##### Σοβαρή υπερευαισθησία

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, μεταξύ των οποίων αναφυλακτικές αντιδράσεις, έχουν αναφερθεί και ενδέχεται να αναπτυχθούν εντός λεπτών από τη χορήγηση της έγχυσης. Οι περισσότερες αντιδράσεις υπερευαισθησίας προέκυψαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης και δεν ήταν σοβαρές (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν προκύψει μια σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, η χορήγηση του VYEPTI θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Εάν η αντίδραση υπερευαισθησίας δεν είναι σοβαρή, η περαιτέρω συνέχιση της θεραπείας με VYEPTI εναπόκειται στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντα ιατρού, λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

##### Έκδοχα

Το VYEPTI περιέχει σορβιτόλη (E420). Στους ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Αναλυτικό ιστορικό αναφορικά με τα συμπτώματα της HFI πρέπει να λαμβάνεται από κάθε ασθενή πριν τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η επτινεζουμάμπη δεν μεταβολίζεται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Κατά συνέπεια, θεωρείται απίθανο να προκύψουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ της επτινεζουμάμπης και συγχρηγούμενων φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα, επαγωγείς ή αναστολείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της επτινεζουμάμπης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα με την επτινεζουμάμπη δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ανθρώπινη IgG είναι γνωστό ότι διαπερνά τον πλακούντιο φραγμό και, κατά συνέπεια, η επτινεζουμάμπη μπορεί να μεταφερθεί από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβryo.

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του VYEPTI κατά τη διάρκεια της κύησης.

## Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την παρουσία της επτινεζουμάμπης στο ανθρώπινο γάλα, τις επιδράσεις στο θηλάζον βρέφος ή τις επιδράσεις στη γαλακτοφορία. Η ανθρώπινη IgG είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών μετά τον τοκετό, ενώ μειώνεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις λίγο μετά. Συνεπώς, ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος κατά τη διάρκεια αυτής της σύντομης περιόδου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Μετά από αυτό το διάστημα, θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη η χρήση της επτινεζουμάμπης κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνο εάν αυτή κρίνεται κλινικά απαραίτητη.

## Γονιμότητα

Η επίδραση της επτινεζουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε ζώα με την επτινεζουμάμπη δεν κατέδειξαν επίδραση στη γυναικεία ή την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το VYEPTI δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Πάνω από 2.000 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με το VYEPTI σε κλινικές μελέτες, εκ των οποίων περίπου 1.000 ασθενείς εκτέθηκαν στο φάρμακο για διάστημα 48 εβδομάδων (τέσσερις δόσεις). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ρινοφαρυγγίτιδα και υπερευαισθησία. Οι περισσότερες αντιδράσεις υπερευαισθησίας προέκυψαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης και δεν ήταν σοβαρές. Τα ανεπιθύμητα συμβάματα σχετιζόμενα με το σημείο της έγχυσης ήταν σπάνια και σε παρόμοια ποσοστά για τους ασθενείς που έλαβαν VYEPTI και εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (< 2%) χωρίς εμφανή σχέση με τη δόση του VYEPTI. Το πιο συχνό εμφανιζόμενο ανεπιθύμητο συμβάν σχετιζόμενο με το σημείο της έγχυσης ήταν η εξαγγείωση, η οποία εμφανίστηκε σε ποσοστό < 1% των ασθενών που έλαβαν είτε VYEPTI ή εικονικό φάρμακο.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (πίνακας 1) ταξινομούνται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα MedDRA. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών έχει αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

#### **Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Προτιμώμενος όρος ανεπιθύμητης ενέργειας	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας	Συχνές
	Αναφυλακτική αντίδραση <sup>1</sup>	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση	Συχνές
	Κόπωση	Συχνές

<sup>1</sup> Δεν αναφέρεται στις μελέτες PROMISE 1 και PROMISE 2, αλλά αναφέρεται σε άλλες μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Ρινοφαρυγγίτιδα*

Περίπου το 8% των ασθενών που έλαβαν τη δόση των 300 mg, το 6% των ασθενών που έλαβαν τη δόση των 100 mg και το 6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο στις μελέτες PROMISE 1 και PROMISE 2 εκδήλωσαν ρινοφαρυγγίτιδα. Η ρινοφαρυγγίτιδα ήταν πιο συχνή μετά την πρώτη δόση του VYEPTI σε οποιαδήποτε δόση. Η επίπτωση μειώθηκε σημαντικά με τις επακόλουθες δόσεις και παρέμεινε αρκετά σταθερή στη συνέχεια.

### *Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, μεταξύ των οποίων αναφυλακτικές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε λίγα λεπτά από τη χορήγηση της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.4). Οι αναφερόμενες αναφυλακτικές αντιδράσεις περιλάμβαναν συμπτώματα υπότασης και αναπνευστικές δυσκολίες και οδήγησαν σε οριστική διακοπή του VYEPTI. Άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, μεταξύ των οποίων αγγειοοίδημα, κνίδωση, έξαψη, εξάνθημα και κνησμός, αναφέρθηκαν περίπου στο 4% των ασθενών που έλαβαν τη δόση των 300 mg, το 3% των ασθενών που έλαβαν τη δόση των 100 mg και το 1% των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο στις μελέτες PROMISE 1 και PROMISE 2.

Άλλα συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε σχέση με την έγχυση επτινεζουμάμπης περιλαμβάνουν αναπνευστικά συμπτώματα (ρινική συμφόρηση, ρινορραγία, ερεθισμός του λαιμού, βήχας, φτέρνισμα, δύσπνοια) και κόπωση (βλ. παρακάτω). Τα περισσότερα από αυτά τα συμβάντα ήταν μη σοβαρά και παροδικά.

### *Κόπωση*

Περίπου το 3% των ασθενών που λάμβαναν επτινεζουμάμπη και το 2% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές εκδήλωσαν κόπωση. Η κόπωση ήταν πιο συχνή την ημέρα της πρώτης έγχυσης. Μετά την πρώτη εβδομάδα και με τις επόμενες εγχύσεις, η επίπτωση των περιστατικών κόπωσης ήταν χαμηλότερη και συγκρίσιμη με του εικονικού φαρμάκου.

### *Ανοσογονικότητα*

Στις κλινικές μελέτες PROMISE 1 (έως 56 εβδομάδες) και PROMISE 2 (έως 32 εβδομάδες), η επίπτωση των αντισωμάτων κατά της επτινεζουμάμπης στις δύο μελέτες ήταν 18% (105/579) και 20% (συχνότητα εμφάνισης 115/574) σε ασθενείς που λάμβαναν 100 mg και 300 mg κάθε 12 εβδομάδες, αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες, η επίπτωση των αντισωμάτων κατά της επτινεζουμάμπης κορυφώθηκε την εβδομάδα 24 και στη συνέχεια κατέδειξε σταθερή μείωση ακόμα και μετά από επακόλουθες χορηγήσεις δόσεων κάθε 12 εβδομάδες. Η επίπτωση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων και στις δύο μελέτες ήταν 8,3% (48/579) και 6,1% (35/574) για τις ομάδες θεραπείας που έλαβαν 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα.

Σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης, την PREVAIL (έως 96 εβδομάδες θεραπείας με 300 mg VYEPTI κάθε 12 εβδομάδες), το 18% (23/128) των ασθενών ανέπτυξε αντισώματα κατά της επτινεζουμάμπης με συνολική επίπτωση εξουδετερωτικών αντισωμάτων (ADA) 7% (9/128). Το 5,3% των ασθενών ήταν θετικοί σε ADA την εβδομάδα 48, το 4% ήταν θετικοί σε ADA την εβδομάδα 72, και όλοι οι ασθενείς, εκτός από έναν ασθενή που χάθηκε κατά την παρακολούθηση, ήταν αρνητικοί σε ADA την εβδομάδα 104 (τελευταία αξιολόγηση στο πλαίσιο της μελέτης).

Στις κλινικές μελέτες, οι κατώτατες συγκεντρώσεις της επτινεζουμάμπης στο πλάσμα φαίνονταν χαμηλότερες σε ασθενείς που είχαν αναπτύξει αντισώματα κατά της επτινεζουμάμπης. Δεν υπήρξε κανένα στοιχείο για την επίδραση που είχε η ανάπτυξη αντισωμάτων κατά της επτινεζουμάμπης στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια στις κλινικές μελέτες.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040337  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>  
<http://www.kitrinikarta.gr>

### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22608607  
Φαξ: + 357 22608669  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Χορηγήθηκαν δόσεις έως και 1.000 mg ενδοφλέβια σε ανθρώπους χωρίς προβλήματα ανθεκτικότητας ή κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματολογικά, ενώ θα πρέπει να εφαρμόζονται υποστηρικτικά μέτρα ανάλογα με τις ανάγκες.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναλγητικά, ανταγωνιστές του σχετιζόμενου με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίου (CGRP), κωδικός ATC: N02CD05.

#### Μηχανισμός δράσης

Η επτινεζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) το οποίο δεσμεύεται σε α- και β-μορφές του συνδέτη του ανθρώπινου σχετιζόμενου με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίου (CGRP) με χαμηλή συγγένεια σε επίπεδο picomolar (4 και 3 pM Kd, αντίστοιχα). Η επτινεζουμάμπη αποτρέπει την ενεργοποίηση των υποδοχέων CGRP και, κατά συνέπεια, την κατιούσα αλυσιδωτή αντίδραση φυσιολογικών συμβάντων που συνδέονται με την έναρξη κρίσεων ημικρανίας.

Η επτινεζουμάμπη αναστέλλει την α και β-τύπου μεσολαβούμενη από το CGRP νευρογενή φλεγμονή και αγγειοδιαστολή.

Η επτινεζουμάμπη είναι εξαιρετικά εκλεκτική (> 100.000 πλάσια έναντι των σχετικών νευροπεπτιδίων αμυλίνη, καλσιτονίνη, αδρενομεδουλίνη και ιντερμεδίνη).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η χρήση του VYEPTI (επτινεζουμάμπη) ως προφυλακτική θεραπεία για την ημικρανία αξιολογήθηκε σε δύο προεγκριτικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο: Τη μελέτη PROMISE 1 η οποία διεξήχθη σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία (n = 888) και τη μελέτη PROMISE 2 σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία (n = 1.072). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτές τις μελέτες είχαν ιστορικό

ημικρανίας (με ή χωρίς αύρα) με διάρκεια τουλάχιστον 12 μήνες, σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Διεθνούς ταξινόμησης των διαταραχών κεφαλαλγίας (ICHD-II ή III).

### PROMISE 1: επεισοδιακή ημικρανία

Η PROMISE 1 ήταν μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του VYERTI για την προφυλακτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας σε ενήλικες. Τυχαιοποιήθηκαν 665 ασθενείς για τη λήψη εικονικού φαρμάκου (N = 222), επτινεζουμάμπης 100 mg (N = 221) ή επτινεζουμάμπης 300 mg (N = 222) κάθε 12 εβδομάδες για 48 εβδομάδες (4 εγχύσεις). Ως επεισοδιακή ημικρανία ορίστηκαν  $\geq 4$  και  $\leq 14$  ημέρες κεφαλαλγίας από τις οποίες τουλάχιστον οι 4 έπρεπε να είναι ημέρες ημικρανίας σε κάθε περίοδο 28 ημερών κατά τους 3 μήνες πριν από τη διαλογή με επιβεβαίωση κατά τη διάρκεια της περιόδου έναρξης. Στους ασθενείς επιτρεπόταν να λαμβάνουν συγχρηγούμενα φάρμακα για οξεία αντιμετώπιση της ημικρανίας ή της κεφαλαλγίας, μεταξύ των οποίων φάρμακα ειδικά για ημικρανία (δηλ. τριπτάνες, παράγωγα εργοταμίνης) κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η τακτική χρήση (πάνω από 7 ημέρες τον μήνα) άλλων θεραπειών για την πρόληψη της ημικρανίας δεν επιτρεπόταν.

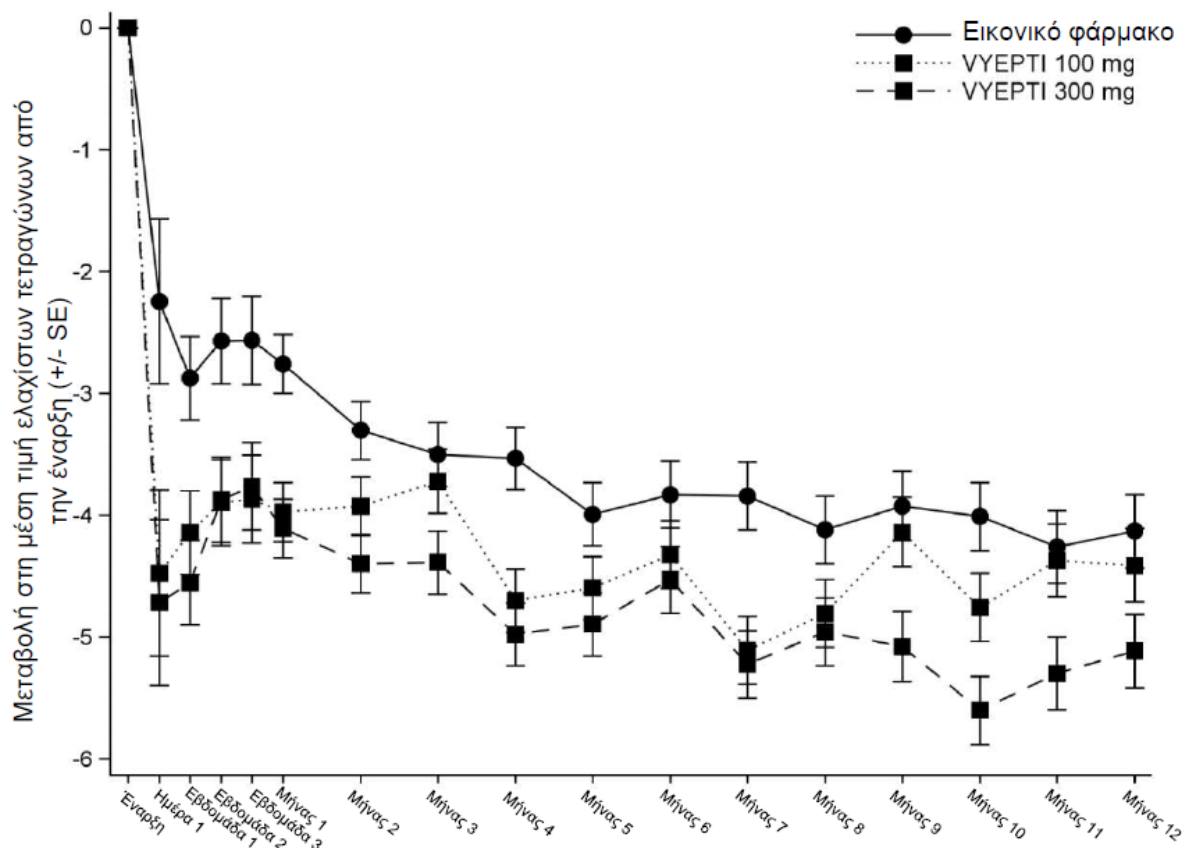
Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή από την έναρξη στον μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας ανά μήνα (MMD) κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1-12. Τα κύρια δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν ποσοστά ανταποκριθέντων ασθενών με ημικρανία  $\geq 50\%$  και  $\geq 75\%$  που ορίστηκαν ως το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον την καθορισμένη ποσοστιαία μείωση ημερών ημικρανίας κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1-12, ποσοστό ανταποκριθέντων ασθενών με ημικρανία  $\geq 75\%$  κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1-4, καθώς και το ποσοστό των ασθενών με ημικρανία την ημέρα μετά την πρώτη δόση (ημέρα 1).

Η ηλικία των ασθενών ήταν κατά μέσο όρο τα 40 έτη (εύρος: 18 έως 71 ετών), το 84% ήταν γυναίκες και το 84% ήταν λευκοί. Κατά την έναρξη, ο μέσος αριθμός ημερών ημικρανίας ανά μήνα ήταν 8,6 και το ποσοστό των ασθενών με ημικρανία μια δεδομένη ημέρα ήταν 31%. Και οι δύο αυτοί αριθμοί ήταν παρόμοιοι στις ομάδες θεραπείας.

Παρατηρήθηκε μείωση στον μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας ανά μήνα έναντι του εικονικού φαρμάκου και για τις δύο δόσεις από την πρώτη ημέρα μετά τη χορήγηση.



**Σχήμα 1** Μέσες μεταβολές από την έναρξη των ημερών ημικρανίας ανά μήνα στη μελέτη PROMISE 1



VYERTI = επτινεζουμάμπη

Σε κάθε χρονικό σημείο, χρησιμοποιήθηκε ανάλυση της συνδιακύμανσης (ANCOVA), η οποία περιλάμβανε τη θεραπεία και τη χρήση προφυλακτικών φαρμάκων ως παράγοντες, και τις ημέρες ημικρανίας κατά την έναρξη ως συνεχή συμμεταβλητή, για την εκτίμηση της μέσης μεταβολής από την έναρξη.

**Πίνακας 2: Αποτελέσματα για τα πρωτεύοντα και βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας στη μελέτη PROMISE 1 (επεισοδιακή ημικρανία)**

	<b>VYEPTI 100 mg N = 221</b>	<b>VYEPTI 300 mg N = 222</b>	<b>Εικονικό φάρμακο N = 222</b>
<b>Ημέρες ημικρανίας ανά μήνα (MMD) – Εβδομάδες 1-12</b>			
Έναρξη	8,7	8,6	8,4
Μέση μεταβολή	-3,9	-4,3	-3,2
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	-0,7	-1,1	
CI <sub>95%</sub>	(-1,3· -0,1)	(-1,7· -0,5)	
τιμή <i>p</i> έναντι εικονικού φαρμάκου	0,0182	0,0001	
<b>≥ 75% ανταποκριθέντες βάσει MMD – Εβδομάδες 1-4</b>			
Ανταποκριθέντες	30,8%	31,5%	20,3%
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	10,5%	11,3%	
τιμή <i>p</i> έναντι εικονικού φαρμάκου	0,0112	0,0066	
<b>≥ 75% ανταποκριθέντες βάσει MMD – Εβδομάδες 1-12</b>			
Ανταποκριθέντες	22,2%	29,7%	16,2%
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	6,0%	13,5%	
τιμή <i>p</i> έναντι εικονικού φαρμάκου	0,1126	0,0007	
<b>≥ 50% ανταποκριθέντες βάσει MMD – Εβδομάδες 1-12</b>			
Ανταποκριθέντες	49,8%	56,3%	37,4%
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	12,4%	18,9%	
τιμή <i>p</i> έναντι εικονικού φαρμάκου	0,0085	0,0001	

### PROMISE 2: χρόνια ημικρανία

Η PROMISE 2 ήταν μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του VYEPTI για την προφυλακτική θεραπεία της χρόνιας ημικρανίας σε ενήλικες. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1.072 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν εικονικό φάρμακο (N = 366), επτινεζομάμπη 100 mg (N = 356) ή επτινεζομάμπη 300 mg (N = 350) κάθε 12 εβδομάδες για διάστημα 24 εβδομάδων (2 εγχύσεις). Ως χρόνια ημικρανία ορίστηκαν οι ≥ 15 έως ≤ 26 ημέρες κεφαλαλγίας από τις οποίες ≥ 8 αξιολογήθηκαν ως ημέρες ημικρανίας κατά τους 3 μήνες πριν από τη διαλογή με επιβεβαίωση κατά τη διάρκεια της περιόδου διαλογής των 28 ημερών. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, στους ασθενείς επιτρεπόταν να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για οξεία ή προφυλακτική αντιμετώπιση της ημικρανίας ή της κεφαλαλγίας σε καθιερωμένο σταθερό σχήμα (εκτός από onabotulinumtoxinA).

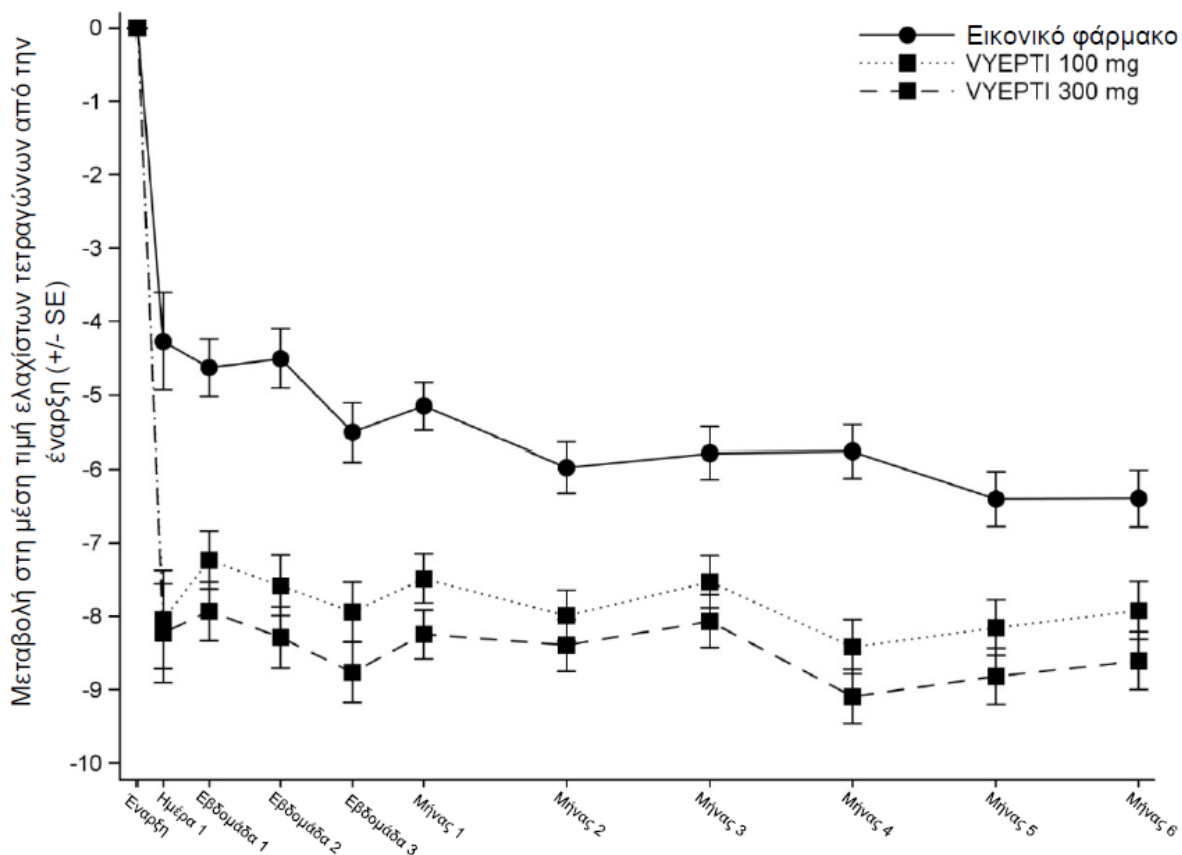
Στον πληθυσμό της μελέτης συμπεριλήφθηκαν συνολικά 431 ασθενείς (40%) με διπλή διάγνωση χρόνιας ημικρανίας και κεφαλαλγίας από κατάχρηση φαρμάκων (συσχετιζόμενη με υπερβολική χρήση τριπτανών, εργοταμίνης ή συνδυαστικών αναλγητικών > 10 ημέρες/μήνα, ή ακεταμινοφαίνης, ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ≥ 15 ημέρες/μήνα) που επιβεβαιώθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου διαλογής.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή από την έναρξη στο μέσο αριθμό MMD κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1-12. Τα κύρια δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν ποσοστά ανταποκριθέντων ασθενών με ημικρανία ≥ 50% και ≥ 75% τα οποία ορίστηκαν ως το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε τη συγκεκριμένη ποσοστιαία μείωση στον αριθμό ημερών ημικρανίας κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1-12, ποσοστό ανταποκριθέντων ασθενών με ημικρανία ≥ 75% κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1-4, ποσοστό ασθενών με ημικρανία την ημέρα μετά τη δόση, μείωση της συχνότητας της ημικρανίας από την έναρξη έως την εβδομάδα 4, μεταβολή από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία στη Δοκιμασία αντίκτυπου κεφαλαλγίας (HIT-6) την εβδομάδα 12 (μόνο για τη δόση των 300 mg), καθώς και μεταβολή από την έναρξη στις ημέρες λήψης φαρμάκων για οξεία αντιμετώπιση ημικρανίας ανά μήνα ως μέσο όρο κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1-12 (μόνο για τη δόση των 300 mg).

Η ηλικία των ασθενών ήταν κατά μέσο όρο τα 41 έτη (εύρος: 18 έως 65 ετών), το 88% ήταν γυναίκες και το 91% ήταν λευκοί. Το σαράντα ένα τοις εκατό των ασθενών λάμβανε ταυτόχρονα προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή για την ημικρανία. Κατά την έναρξη, ο μέσος αριθμός ημερών ημικρανίας ανά μήνα ήταν 16,1 και το ποσοστό των ασθενών με ημικρανία μια δεδομένη ημέρα ήταν 57,6%. Και οι δύο αυτοί αριθμοί ήταν παρόμοιοι στις ομάδες θεραπείας.

Παρατηρήθηκε μείωση στον μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας ανά μήνα έναντι του εικονικού φαρμάκου και για τις δύο δόσεις από την πρώτη ημέρα μετά τη χορήγηση.

**Σχήμα 2: Μέση μεταβολή από την έναρξη των ημερών ημικρανίας ανά μήνα στη μελέτη PROMISE 2**



VYEPTI = επτινεζουμάμπη

Σε κάθε χρονικό σημείο, χρησιμοποιήθηκε ANCOVA, η οποία περιλάμβανε τη θεραπεία ως παράγοντα και τις ημέρες ημικρανίας κατά την έναρξη ως συνεχή συμμεταβλητή, για την εκτίμηση της μέσης μεταβολής από την έναρξη.

**Πίνακας 3: Αποτελέσματα για τα πρωτεύοντα και βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας στη μελέτη PROMISE 2 (χρόνια ημικρανία)**

	<b>VYEPTI 100 mg N = 356</b>	<b>VYEPTI 300 mg N = 350</b>	<b>Εικονικό φάρμακο N = 366</b>
<b>Ημέρες ημικρανίας ανά μήνα (MMD) – Εβδομάδες 1-12</b>			
Έναρξη	16,1	16,1	16,2
Μέση μεταβολή	-7,7	-8,2	-5,6
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	-2,0	-2,6	
CI <sub>95%</sub>	(-2,9· -1,2)	(-3,5· -1,7)	
τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	< 0,0001	< 0,0001	
<b>≥ 75% ανταποκριθέντες βάσει MMD – Εβδομάδες 1-4</b>			
Ανταποκριθέντες	30,9%	36,9%	15,6%
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	15,3%	21,3%	
τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	< 0,0001	< 0,0001	
<b>≥ 75% ανταποκριθέντες βάσει MMD – Εβδομάδες 1-12</b>			
Ανταποκριθέντες	26,7%	33,1%	15,0%
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	11,7%	18,1%	
τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	0,0001	< 0,0001	
<b>≥ 50% ανταποκριθέντες βάσει MMD – Εβδομάδες 1-12</b>			
Ανταποκριθέντες	57,6%	61,4%	39,3%
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	18,2%	22,1%	
τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	< 0,0001	< 0,0001	
<b>Βαθμολογία HIT-6 – Εβδομάδα 12<sup>α</sup></b>			
Έναρξη	65,0	65,1	64,8
Μέση μεταβολή	-6,2	-7,3	-4,5
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	-1,7	-2,9	
CI <sub>95%</sub>	(-2,8· -0,7)	(-3,9· -1,8)	
τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	0,0010	< 0,0001	
<b>Ημέρες ανά μήνα με χρήση φαρμακευτικής αγωγής για οξεία αντιμετώπιση – Εβδομάδες 1-12<sup>α, β</sup></b>			
Έναρξη	6,6	6,7	6,2
Μέση μεταβολή	-3,3	-3,5	-1,9
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	-1,2	-1,4	
CI <sub>95%</sub>	(-1,7· -0,7)	(-1,9· -0,9)	
τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	< 0,0001	< 0,0001	

<sup>α</sup> Το καταληκτικό σημείο για τη δόση των 100 mg δεν ήταν προκαθορισμένο βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

<sup>β</sup> Η έναρξη ήταν ο μέσος όρος κατά τη διάρκεια της περιόδου διαλογής 28 ημερών πριν από τη λήψη της θεραπείας

#### *Ασθενείς που διαγνώστηκαν με κεφαλαλγία από υπερβολική χρήση φαρμάκων*

Στους 431 (40%) ασθενείς που διαγνώστηκαν με κεφαλαλγία από υπερβολική χρήση φαρμάκων (MOH) στη μελέτη PROMISE 2, η μέση μεταβολή από την έναρξη στις MMD (εβδομάδες 1-12) ήταν για το VYEPTI 100 mg -8,4 ημέρες, για το VYEPTI 300 mg -8,6 ημέρες και για το εικονικό φάρμακο -5,4 ημέρες (μέση διαφορά με το εικονικό φάρμακο -3,0 ημέρες και -3,2 ημέρες για τις δόσεις των 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα).

#### **DELIVER: Αποτυχίες προηγούμενων προληπτικών θεραπειών για την ημικρανία**

Το VYEPTI αξιολογήθηκε σε μια μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (DELIVER) η οποία περιλάμβανε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο θεραπείας 24 εβδομάδων και μία μακροχρόνια παρατεταμένη περίοδο 48 εβδομάδων, σε ασθενείς με επεισοδιακή (n = 484) και

χρόνια (n = 405) ημικρανία με τεκμηριωμένη αποτυχία σε δύο έως τέσσερις προηγούμενες προληπτικές θεραπείες για την ημικρανία.

Η μελέτη έδειξε ότι, η θεραπεία του VYEPTI οδήγησε σε μια μέση μείωση του αριθμού ημερών ημικρανίας ανά μήνα (MMD) κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1-12: -4,8 στην ομάδα του VYEPTI 100 mg και -5,3 στην ομάδα του VYEPTI 300 mg σε σύγκριση με -2,1 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, το οποίο αντιστοιχεί σε μια διαφορά -2,7 ημερών (95% CI: -3,4 έως -2,0) και -3,2 ημερών (95% CI: -3,9 έως -2,5), αντιστοίχως, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Η μελέτη έδειξε επίσης ότι, επιτεύχθηκε μείωση  $\geq 50\%$  στον αριθμό των ημερών ημικρανίας ανά μήνα (MMD) κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1-12 για το 42% της ομάδας του VYEPTI 100 mg και για το 50% στην ομάδα του VYEPTI 300 mg, σε σύγκριση με το 13% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Μείωση  $\geq 75\%$  στον αριθμό των ημερών ημικρανίας ανά μήνα (MMD) κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1-12 επιτεύχθηκε στο 16% της ομάδας του VYEPTI 100 mg και στο 19% της ομάδας του VYEPTI 300 mg, σε σύγκριση με το 2% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο περίοδο θεραπείας διατηρήθηκε για έως 72 εβδομάδες θεραπείας του VYEPTI κατά την παρατεταμένη περίοδο.

Τα δεδομένα ασφαλείας ήταν σύμφωνα με το προφίλ ασφαλείας του VYEPTI όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.8.

#### RELIEF: Έναρξη προληπτικής θεραπείας κατά τη διάρκεια μιας κρίσεως ημικρανίας

Το VYEPTI αξιολογήθηκε σε μια μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφαλείας (RELIEF) σε ασθενείς με 4 έως 15 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα (n = 480). Οι ασθενείς έλαβαν VYEPTI ή εικονικό φάρμακο εντός 1-6 ωρών μετά την έναρξη μιας μέτριας έως σοβαρής κρίσεως ημικρανίας.

Η μελέτη υποστηρίζει ότι εάν γίνει έναρξη της θεραπείας με το VYEPTI κατά τη διάρκεια μιας μέτριας έως σοβαρής κρίσεως ημικρανίας, αποδεικνύεται στατιστικά σημαντική συντόμευση του χρόνου έως την απαλλαγή από τον πόνο της κεφαλαλγίας (p < 0,001, διάμεσος χρόνος 4 ώρες έναντι 9 ωρών) και υποχώρηση των συμπτωμάτων για το πλέον ενοχλητικό σύμπτωμα (p < 0,001, διάμεσος χρόνος 2 ώρες έναντι 3 ωρών) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς επιλέξιμους για την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας. Οι περισσότεροι ασθενείς με ημικρανία που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με το VYEPTI επίσης παρουσίασαν απαλλαγή από τον πόνο της κεφαλαλγίας (24% έναντι 12%) και απουσία των πλέον ενοχλητικών συμπτωμάτων (56% έναντι 36%) στις 2 ώρες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p < 0,001), και εντός των πρώτων 24 ωρών μετά την έγχυση, λιγότεροι ασθενείς είχαν ανάγκη άμεσης φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης μετά τη θεραπεία με το VYEPTI έναντι του εικονικού φαρμάκου (p < 0,001).

Τα δεδομένα ασφαλείας ήταν σύμφωνα με το προφίλ ασφαλείας του VYEPTI όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.8.

#### PREVAIL: μακροπρόθεσμη μελέτη

Το VYEPTI 300 mg χορηγούνταν κάθε 12 εβδομάδες με IV έγχυση για έως και 96 εβδομάδες σε 128 ασθενείς με χρόνια ημικρανία. Ο πρωτεύων στόχος ήταν να αξιολογηθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του VYEPTI. Οι δευτερεύοντες στόχοι περιλάμβαναν χαρακτηρισμό των προφίλ ΦΚ και ανοσογονικότητας του VYEPTI (παράγραφος 4.8) και αξιολόγηση της θεραπευτικής επίδρασης του VYEPTI σε διάφορες αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις σε σχέση με την ημικρανία και την ποιότητα της ζωής, συμπεριλαμβανομένης της Δοκιμασίας αντίκτυπου κεφαλαλγίας (HIT-6). Η ηλικία των ασθενών ήταν κατά μέσο όρο τα 41,5 έτη (εύρος: 18 έως 65 ετών), το 85% ήταν γυναίκες, το 95% ήταν λευκοί και το 36% λάμβανε συγχωρηγούμενη προληπτική φαρμακευτική αγωγή για την ημικρανία. Ο μέσος αριθμός των ημερών ημικρανίας ανά περίοδο 28 ημερών κατά τη διάρκεια των 3 μηνών που προηγούνταν της διαλογής ήταν 14,1 ημέρες. Συνολικά, 100 ασθενείς (78,1%) ολοκλήρωσαν τη μελέτη (εβδομάδα 104). Οι ασθενείς στην έναρξη της μελέτης παρουσίαζαν σοβαρό αντίκτυπο, με μέση συνολική βαθμολογία 65 στη HIT-6. Η μέση

μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 104 ήταν  $-9,7$  ( $p < 0,0001$ ). Το προφίλ ασφάλειας συμφωνούσε με τα προφίλ ασφάλειας που είχαν παρατηρηθεί στις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, και παρατηρήθηκε διατήρηση της επίδρασης στις σχετικές με τους ασθενείς εκβάσεις για έως και 96 εβδομάδες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το VYERTI σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση)

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Καθώς το VYERTI χορηγείται ενδοφλεβίως, είναι 100% βιοδιαθέσιμο. Η επτινεζουμάμπη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική και η έκθεση αυξάνεται αναλογικά με δόσεις από 10 έως 1000 mg. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά την πρώτη δόση κατά τη διάρκεια ενός δοσολογικού σχήματος άπαξ κάθε 12 εβδομάδες. Ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) είναι 30 λεπτά (τέλος της έγχυσης) και ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής αποβολής είναι 27 ημέρες. Οι μέσες αναλογίες συγκέντρωσης με βάση τις τιμές  $C_{max}$  και  $AUC_{0-tau}$  είναι 1,08 και 1,15, αντίστοιχα.

### Απορρόφηση

Το VYERTI χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση η οποία παρακάμπτει την εξωαγγειακή απορρόφηση και είναι 100% βιοδιαθέσιμη. Ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση σημειώθηκε στο τέλος της έγχυσης (30 λεπτά).

### Κατανομή

Ο κεντρικός όγκος κατανομής ( $V_c$ ) για την επτινεζουμάμπη ήταν περίπου 3,7 λίτρα.

### Βιομετασχηματισμός

Η επτινεζουμάμπη αναμένεται να αποδομείται από πρωτεολυτικά ένζυμα σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα.

### Αποβολή

Η εμφανής κάθαρση της επτινεζουμάμπης ήταν 0,15 L/ημέρα και ο χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής αποβολής ήταν περίπου 27 ημέρες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Μια ανάλυση της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, η οποία περιλάμβανε 2.123 ασθενείς, διερεύνησε την επίδραση της ηλικίας, του φύλου, της εθνικότητας και του σωματικού βάρους στη φαρμακοκινητική της επτινεζουμάμπης. Σε σχέση με έναν ασθενή 70 kg, η έκθεση σε σταθερή κατάσταση της επτινεζουμάμπης σε έναν ασθενή 190 kg ήταν έως και 52% χαμηλότερη, ενώ αναμενόταν να είναι έως και 50% υψηλότερη σε έναν ασθενή 39 kg. Ωστόσο, από την αξιολόγηση της σχέσης έκθεσης-ανταπόκρισης, δεν υπήρξε επίδραση του σωματικού βάρους στην κλινική αποτελεσματικότητα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος. Η φαρμακοκινητική της επτινεζουμάμπης δεν επηρεάστηκε από την ηλικία (18-71), το φύλο ή τη φυλή με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

## Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν διεξήχθησαν ειδικές μελέτες για την ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία με στόχο την αξιολόγηση των επιδράσεων της ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της επτινεζουμάμπης. Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής των ενοποιημένων δεδομένων από κλινικές μελέτες για το VYEPTI δεν αποκάλυψε διαφορές σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία οι οποίες θα επέβαλαν την προσαρμογή της δόσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρής μορφής νεφρική δυσλειτουργία.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, νεανικής τοξικότητας ή τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

## Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Δεδομένου ότι η επτινεζουμάμπη δεν είναι πιθανό να αλληλεπιδράσει απευθείας με το DNA ή άλλο χρωμοσωμικό υλικό, οι αξιολογήσεις για πιθανή γονοτοξικότητα δεν θεωρήθηκαν απαραίτητες και δεν πραγματοποιήθηκαν.

Καθώς δεν έχει εντοπιστεί κανένας κίνδυνος καρκινογένεσης με εκτεταμένη αξιολόγηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την αναστολή του CGRP και καθώς δεν παρατηρήθηκαν εκτενή ευρήματα σχετικά με την επτινεζουμάμπη σε μακροπρόθεσμες μελέτες σε πιθήκους, ο έλεγχος της καρκινογένεσης δεν θεωρήθηκε απαραίτητος και δεν πραγματοποιήθηκε.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σορβιτόλη (E420)

L-ιστιδίνη

Μονοϋδρική υδροχλωρική L-ιστιδίνη

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Μετά την αραίωση, το VYEPTI διάλυμα προς έγχυση (VYEPTI και ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%) πρέπει να εγχυθεί εντός 8 ωρών (βλ. παράγραφο 6.6).

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε ή ανακινείτε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εάν αφαιρεθεί από το ψυγείο, το VYEPTI πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 7 ημερών εφόσον φυλάσσεται στο αρχικό κουτί και σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 25 °C), διαφορετικά πρέπει να απορριφθεί. Εάν έχει φυλαχθεί σε υψηλότερη θερμοκρασία ή για μεγαλύτερη χρονική περίοδο, πρέπει να απορριφθεί.

Μετά την αραιώση, το VYEPTI διάλυμα προς έγχυση (VYEPTI και ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%) μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 25 °C) ή σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C. Μετά την αραιώση, το VYEPTI διάλυμα προς έγχυση πρέπει να εγχυθεί εντός 8 ωρών.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο 4 ml από γυαλί τύπου I με πώμα εισχώρησης από χλωροβουτυλικό καουτσούκ. Το πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου κατασκευάζεται χωρίς λάτεξ από φυσικό καουτσούκ.

### VYEPTI 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το VYEPTI διατίθεται σε συσκευασίες του 1 ή των 3 φιαλιδίου(ων) για μία μόνο χρήση.

### VYEPTI 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το VYEPTI διατίθεται σε συσκευασία του 1 φιαλιδίου για μία μόνο χρήση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το φαρμακευτικό προϊόν απαιτεί αραιώση πριν από τη χορήγηση. Η αραιώση πρέπει να πραγματοποιείται από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής για τη διασφάλιση της στειρότητας του παρασκευασμένου διαλύματος προς έγχυση.

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει συντηρητικό και προορίζεται για μία μόνο χρήση, ενώ κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται.

Πριν από την αραιώση, το φαρμακευτικό προϊόν (πυκνό διάλυμα στα φιαλίδια) πρέπει να επιθεωρείται οπτικά. Μην χρησιμοποιείτε εάν το πυκνό διάλυμα περιέχει ορατά σωματίδια ή είναι θολό ή αποχρωματισμένο (εκτός από διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον, άχρωμο έως κιτρινοκαφέ).

Για αμφοτέρες τις δόσεις των 100 mg και 300 mg, πρέπει να χρησιμοποιείται ένας ασκός 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για την παρασκευή του VYEPTI διαλύματος προς έγχυση, όπως περιγράφεται παρακάτω. Δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλα ενδοφλέβια αραιωτικά ή διαφορετικός όγκος για την παρασκευή του VYEPTI διαλύματος προς έγχυση.

Αναστρέψτε απαλά το VYEPTI διάλυμα προς έγχυση για να το αναμείξετε πλήρως. Μην ανακινείτε.

Μετά την αραιώση, το VYEPTI διάλυμα προς έγχυση πρέπει να εγχυθεί εντός 8 ωρών. Κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος, το VYEPTI διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 25 °C) ή σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C. Εάν φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C, αφήστε το VYEPTI διάλυμα προς έγχυση να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την έγχυση. ΜΗΝ ΚΑΤΑΨΥΧΕΤΕ.



### ΒΥΕΡΤΙ δόση των 100 mg

Για την παρασκευή του ΒΥΕΡΤΙ διαλύματος προς έγχυση, αποσύρετε 1,0 ml ΒΥΕΡΤΙ από ένα φιαλίδιο μίας χρήσης των 100 mg χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα. Ενέστε το περιεχόμενο του 1,0 ml (100 mg) σε έναν ασκό 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%

### ΒΥΕΡΤΙ δόση των 300 mg

Για την παρασκευή του ΒΥΕΡΤΙ διαλύματος προς έγχυση, αποσύρετε 1,0 ml ΒΥΕΡΤΙ από 3 φιαλίδια μίας χρήσης των 100 mg ή 3,0 ml ΒΥΕΡΤΙ από ένα φιαλίδιο μίας χρήσης των 300 mg χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα. Ενέστε το περιεχόμενο των 3,0 ml (300 mg) σε έναν ασκό 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%.

### Οδηγίες χορήγησης της έγχυσης

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε εάν το υγρό περιέχει ορατά σωματίδια ή είναι θολό ή αποχρωματισμένο.

Χορηγήστε με έγχυση τη δόση των 100 mg του ΒΥΕΡΤΙ ή τη δόση των 300 mg του ΒΥΕΡΤΙ όπως έχει συνταγογραφηθεί, μετά την αραίωση του περιεχομένου του φιαλιδίου σε έναν ασκό 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%, σε διάστημα περίπου 30 λεπτών. Χρησιμοποιήστε ένα σετ ενδοφλέβιας έγχυσης με φίλτρο 0,2 ή 0,22 μm εντός γραμμής ή πρόσθετο. Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, εκπλύνετε τη γραμμή με 20 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%.

Μην χορηγείτε το ΒΥΕΡΤΙ ως ταχεία έγχυση (bolus).

Δεν πρέπει να χορηγούνται άλλα φάρμακα μέσω του σετ έγχυσης ούτε να αναμειγνύονται με το ΒΥΕΡΤΙ.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Δανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Ιανουαρίου 2022

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

09/2024

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.