

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VYEPTI 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

VYEPTI 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

VYEPTI 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Jokainen injektioipullo konsentraattia sisältää 100 mg eptinetsumabia millilitraa kohti.

VYEPTI 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Jokainen injektioipullo konsentraattia sisältää 300 mg eptinetsumabia 3 millilitraa kohti.

Eptinetsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan *Pichia pastoris* -hiivasoluista.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 40,5 mg sorbitolia per millilitra.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Infuusiokonsentraatti liuosta varten on kirkasta tai himmeän kuultavaa ja väritöntä tai ruskeankeltaista. Sen pH on 5,5–6,1 ja osmolaliteetti 290–350 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VYEPTI on tarkoitettu migreenin estohoitoon aikuisilla, joilla on vähintään 4 migreenipäivää kuukaudessa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa migreenin toteamiseen ja hoitoon perehtynyt terveydenhuollon ammattilainen. VYEPTI-infusion aloittaa ja sitä valvoo terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

Suositteltu annos on 100 mg, joka annetaan infuusiona laskimoon 12 viikon välein. Jotkut potilaat saattavat hyötyä 300 mg:n annoksesta, joka annetaan infuusiona laskimoon 12 viikon välein (ks. kohta 5.1).

Annoksen suurentamisen tarve tulee arvioida 12 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Annostusta vaihdettaessa uuden hoito-ohjelman mukainen ensimmäinen annos annetaan hoidon seuraavana annostuspäivänä.

Hoidon kokonaishyöty ja jatkaminen arvioidaan 6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Päätös hoidon jatkamisesta tehdään kunkin potilaan kohdalla yksilöllisesti.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

VYEPTI-valmisteen käytöstä ≥ 65 -vuotiailla potilailla on vähän tietoja. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla, koska ikä ei vaikuta eptinetsumabin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta / maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

VYEPTI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 6–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei tällä hetkellä ole saatavilla.

Ei ole asianmukaista käyttää VYEPTI-valmistetta alle 6 vuoden ikäisillä lapsilla migreenin estohoitoon.

Antotapa

VYEPTI annetaan laskimoon vasta laimentamisen jälkeen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

VYEPTI annetaan laimentamisen jälkeen noin 30 minuutin kestoisena infuusiona.

Hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen täytyy tarkkailla tai valvoa potilaita infuusion aikana ja sen jälkeen tavallisen kliinisen käytännön mukaisesti.

VYEPTI-valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Potilaat, joilla kardiovaskulaarisia, neurologisia tai psykiatrisia sairauksia

Potilaita, joilla oli aiempia kardiovaskulaarisia sairauksia (esim. verenpainetauti tai iskeeminen sydänsairaus), ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin (ks. kohta 5.1). Näistä potilaista ei ole saatavilla turvallisuustietoja. Potilaista, joilla on diabeteksen, verenkiertosairauksien ja hyperlipidemian tyyppisiä kardiovaskulaaristen sairauksien riskitekijöitä, on saatavilla vähän turvallisuustietoja.

Potilaita, joilla on aiempia neurologisia sairauksia, tai potilaita, joilla on kontrolloimattomia ja/tai hoitamattomia psyykkisiä sairauksia, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Näistä potilaista on saatavilla vähän turvallisuustietoja.

Vakava yliherkkyys

Vakavia yliherkkyysreaktioita, muun muassa anafylaktisia reaktioita, on ilmoitettu ja voi kehittyä minuuttien kuluessa infuusiosta. Useimmat yliherkkyysreaktiot tapahtuivat infuusion aikana eivätkä olleet vakavia (ks. kohta 4.8). Jos vakava yliherkkyysreaktio tapahtuu, täytyy VYEPTI-valmisteen antaminen lopettaa välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito. Jos yliherkkyysreaktio ei ole vakava, hoidon jatkaminen VYEPTI-valmisteella on hoitavan lääkärin harkinnassa huomioiden hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle.

Apuaineet

VYEPTI sisältää sorbitolia (E420). Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ellei se ole aivan välttämätöntä. Jokaiselta potilaalta täytyy ottaa tarkat tiedot perinnöllisen fruktoosi-intoleranssin oireista ennen tämän lääkevalmisteen antamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sytokromi P450 -entsyymit eivät metaboloivat eptinetsumabia. Siksi eptinetsumabin yhteisvaikutuksia samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden kanssa, jotka ovat sytokromi P450 -entsyymien substraatteja, induktoreja tai estäjiä, pidetään epätodennäköisinä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja eptinetsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eptinetsumabilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Ihmisen IgG:n tiedetään läpäisevän istukkaesteen, joten eptinetsumabi saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön.

Varmuuden vuoksi VYEPTI-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei ole tietoja eptinetsumabin erittymisestä ihmisen rintamaitoon, vaikutuksista imeväiseen tai vaikutuksista maidontuotantoon. Ihmisen IgG:n tiedetään erittyvän rintamaitoon muutaman ensimmäisen päivän aikana synnytyksen jälkeen ja vähenevän sitten nopeasti pieneen pitoisuuteen; näin ollen riskiä imeväiselle ei voida sulkea pois tällä lyhyellä ajanjaksolla. Sen jälkeen eptinetsumabin käyttöä voidaan harkita imetyksen aikana vain, jos se on kliinisesti tarpeen.

Hedelmällisyys

Eptinetsumabin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole arvioitu. Eptinetsumabilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu naaraiden ja urosten hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

VYEPTI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yli 2 000 potilasta hoidettiin VYEPTI-valmisteella kliinisissä tutkimuksissa. Näistä noin 1 000 potilasta altistui valmisteelle 48 viikon ajan (neljä annosta).

Yleisimmät haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus ja yliherkkyys. Useimmat yliherkkyysreaktiot tapahtuivat infuusion aikana eivätkä olleet vakavia. Infuusiokohtaan liittyviä haittatapahtumia esiintyi harvoin ja samassa suhteessa VYEPTI-valmistetta ja lumelääkettä saaneilla potilailla (< 2 %) ilman ilmeistä yhteyttä VYEPTI-annokseen. Useimmin esiintynyt infuusiokohtaan liittyvä haittatapahtuma oli infuusiokohdan ekstravasaatio, jota esiintyi < 1 %:lla VYEPTI-valmistetta ja lumelääkettä saaneista potilaista.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille saattamisen jälkeisestä kokemuksesta (taulukko 1) on luokiteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyksien mukaisesti. Esiintyvyydet on arvioitu seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 1: Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutuksen suositettava termi	Esiintyvyys
Infektiot	Nenänielun tulehdus	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysreaktiot	Yleinen
	Anafylaktinen reaktio ¹	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusioon liittyvä reaktio	Yleinen
	Uupumus	Yleinen

¹ Ei raportoitu PROMISE 1- ja PROMISE 2 -tutkimuksissa mutta raportoitiin muissa tutkimuksissa ja markkinoille saattamisen jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Nenänielun tulehdus

Noin 8 % potilaista, jotka saivat 300 mg, 6 % potilaista, jotka saivat 100 mg, ja 6 % potilaista, jotka saivat lumelääkettä PROMISE 1- ja PROMISE 2 -tutkimuksissa, sai nenänielun tulehduksen. Nenänielun tulehdus oli yleisin ensimmäisen VYEPTI-annoksen jälkeen millä tahansa annoksella. Ilmaantuvuus väheni huomattavasti seuraavilla annoksilla ja pysyi sitten kohtalaisen vakaana.

Yliherkkyys ja infuusioon liittyvät reaktiot

Vakavia yliherkkyysreaktioita, muun muassa anafylaktisia reaktioita, on ilmoitettu ja voi kehittyä minuuttien kuluessa infuusiosta (ks. kohta 4.4). Raportoituihin anafylaktisiin reaktioihin on kuulunut hypotension oireita ja hengitysvaikeuksia, ja ne ovat johtaneet VYEPTI-hoidon keskeyttämiseen. Muita yliherkkyysreaktioita, muun muassa angioedeemaa, nokkosihottumaa, punoitusta, ihottumaa ja kutinaa, raportoitiin noin 4 %:lla potilaista, jotka saivat 300 mg, 3 %:lla potilaista, jotka saivat 100 mg, ja 1 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä PROMISE 1- ja PROMISE 2 -tutkimuksissa. Muita eptinetsumabi-infuusion yhteydessä ilmoitettuja oireita ovat mm. hengitystieoireet (nenän tukkoisuus, nuha, nielun ärsytys, yskä, aivastelu, hengenahdistus) ja uupumus (ks. alla). Useimmat näistä tapahtumista eivät olleet vakavia, ja ne olivat luonteeltaan ohimeneviä.

Uupumus

Noin 3 % eptinetsumabia saaneista potilaista ja 2 % lumelääkettä saaneista potilaista koki uupumusta lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Uupumus oli yleisintä ensimmäisenä infuusiopäivänä. Ensimmäisen viikon ja seuraavien infuusioiden jälkeen uupumuksen esiintymistä raportoitiin vähemmän ja lumelääkkeeseen verrattavasti.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa (PROMISE 1 [enintään 56 viikkoa] ja PROMISE 2 [enintään 32 viikkoa]) eptinetsumabin vasta-aineiden ilmaantuvuus oli molemmissa tutkimuksissa 18 % (105/579) potilailla, jotka saivat 100 mg 12 viikon välein, ja 20 % (115/574) potilailla, jotka saivat 300 mg 12 viikon välein. Molemmissa tutkimuksissa eptinetsumabin vasta-aineiden ilmaantuvuus oli suurimmillaan viikolla 24 ja väheni sitten vakaasti jopa jokaisen seuraavan 12 viikon välein annetun annoksen jälkeen. Neutraloivien vasta-aineiden ilmaantuvuus oli molemmissa tutkimuksissa 8,3 % (48/579) 100 mg:n hoitoryhmässä ja 6,1 % (35/574) 300 mg:n hoitoryhmässä.

Avoimessa PREVAIL-tutkimuksessa (hoito enintään 96 viikon ajan 300 mg:n VYEPTI-annoksella 12 viikon välein) 18 %:lle (23/128) potilaista kehittyi eptinetsumabin vasta-aineita, ja neutraloivien vasta-aineiden kokonaisilmaantuvuus oli 7 % (9/128). 5,3 % potilaista oli ADA-positiivisia viikolla 48, 4 % oli ADA-positiivisia viikolla 72 ja kaikki potilaat yhtä seurannasta poisjäänyttä lukuun ottamatta olivat ADA-negatiivisia viikolla 104 (tutkimuksen viimeinen arviointi).

Kliinisissä tutkimuksissa eptinetsumabin jäännöspitoisuus plasmassa oli matalampi potilailla, joille kehittyi eptinetsumabin vasta-aineita. Eptinetsumabin vasta-aineiden kehittymisen vaikutuksesta tehoon tai turvallisuuteen ei ollut näyttöä kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ihmisille on annettu laskimonsisäisesti annoksia 1 000 mg:aan asti ilman siedettävyysoongelmia tai kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Yliannostuksessa potilasta hoidetaan oireenmukaisesti ja tukitoimenpiteitä tehdään tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kipulääkkeet, kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP) antagonistit, ATC-koodi: N02CD05.

Vaikutusmekanismi

Eptinetsumabi on rekombinantti humanisoitu immunoglobuliini G1 (IgG1) -vasta-aine, joka sitoutuu ihmisen kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP) α - ja β -muotojen ligandiin pienellä pikomolaarisella affiniteetilla (4 ja 3 pM Kd tässä järjestyksessä). Eptinetsumabi estää CGRP-reseptorien aktivoitumista ja siten migreenikohtausten alkamiseen liittyvää fysiologisten tapahtumien alavirran kaskadia.

Eptinetsumabi estää α - ja β -CGRP-välitteistä neurogeenistä tulehdusta ja verisuonten laajenemista.

Eptinetsumabi on erittäin selektiivinen ($> 100\ 000$ -kertainen *verrattuna* lähisukuisiin neuropeptideihin amyliiniin, kalsitoniiniin, adrenomedulliiniin ja intermediiniin).

Kliininen teho ja turvallisuus

VYEPTI-valmistetta (eptinetsumabi) arvioitiin migreenin estohoitona kahdessa lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa: PROMISE 1 tehtiin episodista migreeniä sairastavilla potilailla (n = 888) ja PROMISE 2 kroonista migreeniä sairastavilla potilailla (n = 1 072). Osallistuneilla potilailla oli ollut migreeni (auraoirein tai ilman) vähintään 12 kuukauden ajan kansainvälisen päänsärkysairauksien luokituksen diagnostisten kriteerien mukaan (ICHD-II tai III).

PROMISE 1: episodinen migreeni

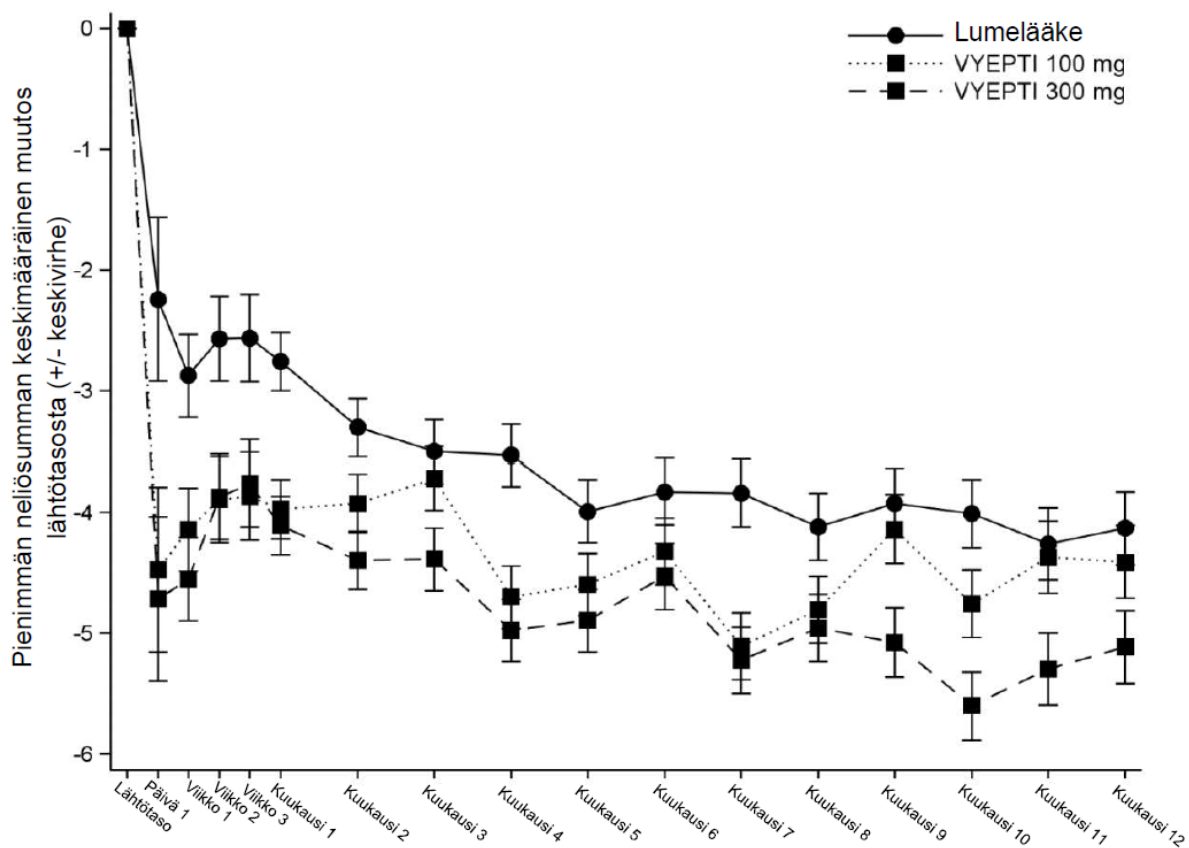
PROMISE 1 oli rinnakkaisryhmillä toteutettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin VYEPTI-valmisteen tehoa ja turvallisuutta episodisen migreenin estohoitona aikuisilla. 665 potilasta satunnaistettiin saamaan lumelääkettä (N = 222), 100 mg eptinetsumabia (N = 221) tai 300 mg eptinetsumabia (N = 222) 12 viikon välein 48 viikon ajan (4 infuusiota). Episodisen migreenin määritelmänä oli ≥ 4 ja ≤ 14 päänsärkypäivää, joista vähintään 4 oli migreenipäiviä kullakin 28 päivän jaksolla 3 kuukauden aikana ennen seulontaa ja vahvistettuna lähtötasojakson aikana. Potilaille sallittiin tutkimuksen aikana samanaikainen migreenin tai päänsäryn kohtauslääkitys, myös migreenin täsmälääkitys (esim. triptaanit ja ergotamiinijohdannaiset). Muiden migreenin estohoitojen säännöllistä käyttöä (yli 7 päivää kuukaudessa) ei sallittu.

Ensisijainen tehon päätapahtuma oli muutos lähtötasosta keskimääräisissä kuukausittaisissa migreenipäivissä (MMD) viikoilla 1–12. Tärkeimpiä toissijaisia päätapahtumia olivat $\geq 50\ %$:n ja $\geq 75\ %$:n vasteen migreenihoitoon saaneiden osuudet, jotka määriteltiin niiden potilaiden osuutena, joiden migreenipäivät vähenivät vähintään määrätyllä prosenttimäärällä viikoilla 1–12, $\geq 75\ %$:n vasteen migreenihoitoon saaneiden osuus viikoilla 1–4 ja niiden potilaiden prosenttimäärä, joilla oli migreeni ensimmäisen annostuksen jälkeisenä päivänä (päivä 1).

Potilaiden keskimääräinen ikä oli 40 vuotta (vaihteluväli: 18–71 vuotta), 84 % oli naisia ja 84 % oli valkoihoisia. Lähtötasolla migreenipäivien keskimääräinen määrä kuukaudessa oli 8,6 ja niiden potilaiden osuus, joilla oli migreeni tietynä päivänä, oli 31 %; luvut olivat samanlaiset ja toisiinsa verrattavissa eri hoitoryhmissä.

Keskimääräisten kuukausittaisten migreenipäivien väheneminen lumelääkkeeseen verrattuna havaittiin kummallakin annoksella annostelun jälkeen ensimmäisestä päivästä alkaen.

Kuva 1 Kuukausittaisten migreenipäivien keskimääräiset muutokset lähtötasosta PROMISE 1 - tutkimuksessa



VYEPTI = eptinetsumabi

Jokaisessa aikapisteessä käytettiin kovarianssianalyysiä (ANCOVA), joka sisälsi hoidon ja estolääkityksen käytön tekijöinä ja lähtötason migreenipäivät jatkuvana kovariaattina arvioitaessa keskimääräistä muutosta lähtötasosta.

Taulukko 2: Ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten tehon päätetapahtumien tulokset PROMISE 1 -tutkimuksessa (episodinen migreeni)

	VYEPTI 100 mg N = 221	VYEPTI 300 mg N = 222	Lumelääke N = 222
Kuukausittaiset migreenipäivät (MMD) – viikot 1–12			
Lähtötaso	8,7	8,6	8,4
Keskimääräinen muutos	-3,9	-4,3	-3,2
Ero lumelääkkeeseen	-0,7	-1,1	
95 % _{lv}	(-1,3, -0,1)	(-1,7, -0,5)	
<i>p</i> -arvo verrattuna lumelääkkeeseen	0,0182	0,0001	
≥ 75 %:n MMD-vasteen saaneet – viikot 1–4			
Vasteen saaneet	30,8 %	31,5 %	20,3 %
Ero lumelääkkeeseen	10,5 %	11,3 %	
<i>p</i> -arvo verrattuna lumelääkkeeseen	0,0112	0,0066	
≥ 75 %:n MMD-vasteen saaneet – viikot 1–12			
Vasteen saaneet	22,2 %	29,7 %	16,2 %
Ero lumelääkkeeseen	6,0 %	13,5 %	
<i>p</i> -arvo verrattuna lumelääkkeeseen	0,1126	0,0007	
≥ 50 %:n MMD-vasteen saaneet – viikot 1–12			
Vasteen saaneet	49,8 %	56,3 %	37,4 %
Ero lumelääkkeeseen	12,4 %	18,9 %	
<i>p</i> -arvo verrattuna lumelääkkeeseen	0,0085	0,0001	

PROMISE 2: krooninen migreeni

PROMISE 2 oli rinnakkaisryhmillä toteutettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu globaali tutkimus, jossa arvioitiin VYEPTI-valmisteen tehoa ja turvallisuutta kroonisen migreenin estohoitona aikuisilla. Yhteensä 1 072 potilasta satunnaistettiin saamaan lumevalmistetta (N = 366), 100 mg eptinetsumabia (N = 356) tai 300 mg eptinetsumabia (N = 350) 12 viikon välein 24 viikon ajan (2 infuusiota). Kroonisen migreenin määritelmänä oli $\geq 15 - \leq 26$ päänsärkypäivää, joista ≥ 8 arvioitiin migreenipäiviksi 3 kuukauden aikana ennen seulontaa ja vahvistettiin 28 päivän seulontajakson aikana. Tutkimuksen aikana potilaat saivat käyttää migreenin tai päänsäryn kohtaus- tai estolääkitystä vakiintuneella vakaalla hoito-ohjelmalla (pois lukien onabotuliinitoksiini A).

Tutkimusryhmään kuului yhteensä 431 potilasta (40 %), joilla oli kroonisen migreenin ja lääkepäänsäryn kaksoisdiagnoosi (liittyen triptaanien, ergotamiinin tai kipulääkkeiden yhdistelmän liikakäyttöön > 10 päivänä kuukaudessa tai asetaminofeenin, asetyylilisisylihapon tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden liikakäyttöön ≥ 15 päivänä kuukaudessa) vahvistettuna seulontajakson aikana.

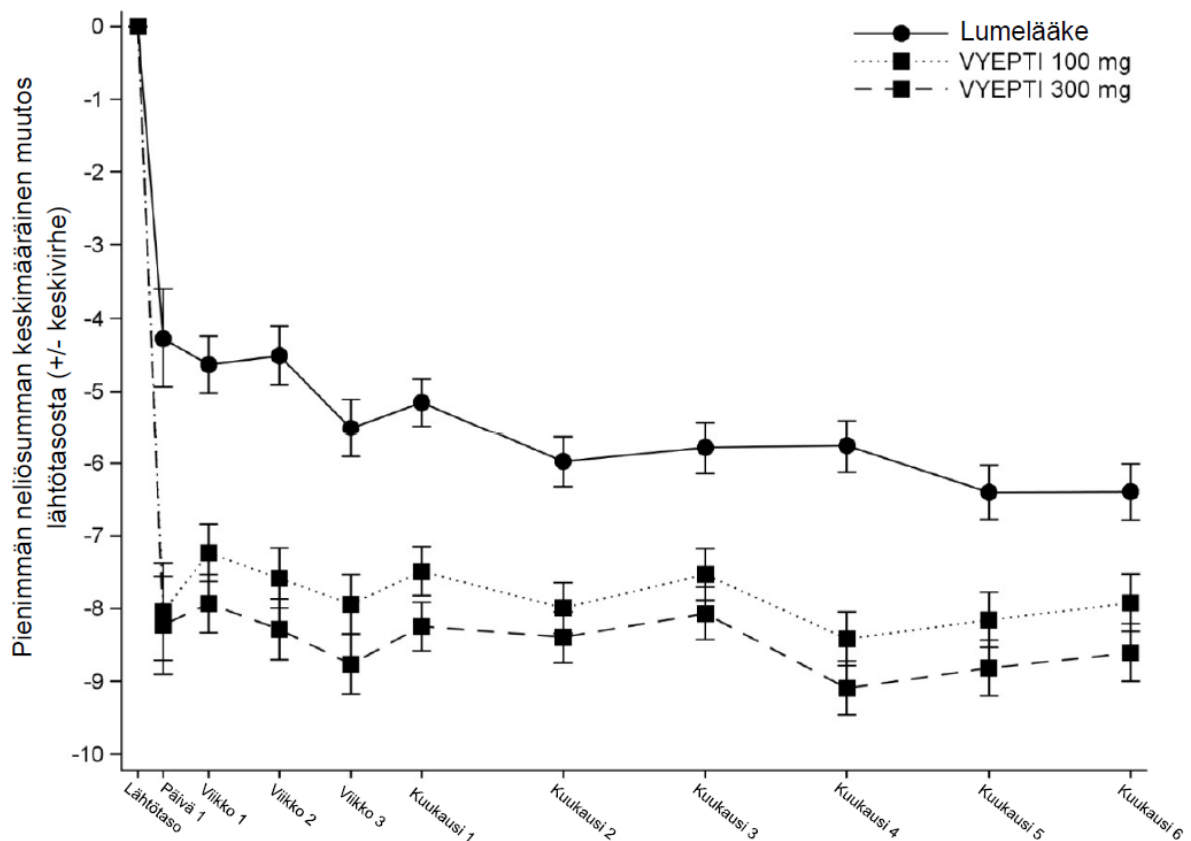
Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli muutos lähtötasosta keskimääräisissä kuukausittaisissa migreenipäivissä (MMD) viikoilla 1–12. Tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat ≥ 50 %:n ja ≥ 75 %:n vasteen migreenihoitoon saaneiden osuudet, jotka määriteltiin niiden potilaiden osuutena, joiden migreenipäivät vähenivät vähintään määrätyllä prosenttimäärällä viikoilla 1–12, ≥ 75 %:n vasteen migreenihoitoon saaneiden osuus viikoilla 1–4, niiden potilaiden prosenttimäärä, joilla oli migreeni annostuksen jälkeisenä päivänä, migreenin esiintyvyyden väheneminen lähtötasosta viikolla 4, päänsärkytestin (HIT-6) kokonaispisteiden muutos lähtötasosta viikolla 12 (vain 300 mg:n annoksella) ja migreenin kohtauslääkkeen keskimääräisten käyttöpäivien muutos lähtötasosta viikoilla 1–12 (vain 300 mg:n annoksella).

Potilaiden keskimääräinen ikä oli 41 vuotta (vaihteluväli: 18–65 vuotta), 88 % oli naisia ja 91 % oli valkoihoisia. 41 % potilaista käytti samanaikaista migreenin estolääkitystä. Lähtötasolla migreenipäivien keskimääräinen määrä kuukaudessa oli 16,1 ja niiden potilaiden osuus, joilla oli

migreeni tiettyä päivänä, oli 57,6 %; luvut olivat samanlaiset ja toisiinsa verrattavissa eri hoitoryhmissä.

Keskimääräisten kuukausittaisten migreenipäivien väheneminen lumelääkkeeseen verrattuna havaittiin kummallakin annoksella ensimmäisestä päivästä antamisen jälkeen alkaen.

Kuva 2: Kuukausittaisten migreenipäivien keskimääräiset muutokset lähtötasosta PROMISE 2 -tutkimuksessa



VYEPTI = eptinetsumabi

Jokaisessa aikapisteessä käytettiin kovarianssianalyysiä (ANCOVA), joka sisälsi hoidon tekijänä ja lähtötason migreenipäivät jatkuvana kovariaattina arvioitaessa keskimääräistä muutosta lähtötasosta.

Taulukko 3: Ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten tehon päätetapahtumien tulokset PROMISE 2 -tutkimuksessa (krooninen migreeni)

	VYEPTI 100 mg N = 356	VYEPTI 300 mg N = 350	Lumelääke N = 366
Kuukausittaiset migreenipäivät (MMD) – viikot 1–12			
Lähtötaso	16,1	16,1	16,2
Keskimääräinen muutos	-7,7	-8,2	-5,6
Ero lumelääkkeeseen	-2,0	-2,6	
95 % _{IV}	(-2,9, -1,2)	(-3,5, -1,7)	
<i>p</i> -arvo verrattuna lumelääkkeeseen	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75 %:n MMD-vasteen saaneet – viikot 1–4			
Vasteen saaneet	30,9 %	36,9 %	15,6 %
Ero lumelääkkeeseen	15,3 %	21,3 %	
<i>p</i> -arvo verrattuna lumelääkkeeseen	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75 %:n MMD-vasteen saaneet – viikot 1–12			
Vasteen saaneet	26,7 %	33,1 %	15,0 %
Ero lumelääkkeeseen	11,7 %	18,1 %	
<i>p</i> -arvo verrattuna lumelääkkeeseen	0,0001	< 0,0001	
≥ 50 %:n MMD-vasteen saaneet – viikot 1–12			
Vasteen saaneet	57,6 %	61,4 %	39,3 %
Ero lumelääkkeeseen	18,2 %	22,1 %	
<i>p</i> -arvo verrattuna lumelääkkeeseen	< 0,0001	< 0,0001	
HIT-6-pisteet – viikko 12^a			
Lähtötaso	65,0	65,1	64,8
Keskimääräinen muutos	-6,2	-7,3	-4,5
Ero lumelääkkeeseen	-1,7	-2,9	
95 % _{IV}	(-2,8, -0,7)	(-3,9, -1,8)	
<i>p</i> -arvo verrattuna lumelääkkeeseen	0,0010	< 0,0001	
Kohtauslääkkeen käyttöpäivät kuukaudessa – viikot 1–12^{a,b}			
Lähtötaso	6,6	6,7	6,2
Keskimääräinen muutos	-3,3	-3,5	-1,9
Ero lumelääkkeeseen	-1,2	-1,4	
95 % _{IV}	(-1,7, -0,7)	(-1,9, -0,9)	
<i>p</i> -arvo verrattuna lumelääkkeeseen	< 0,0001	< 0,0001	

^a 100 mg:n annoksen päätetapahtuma ei ollut ennalta määriteltä tärkeä toissijainen päätetapahtuma.

^b Perustaso oli 28 päivän seulontajakson keskiarvo ennen hoidon saamista.

Potilaat, joilla oli diagnosoitu lääkepäänsärky

431 (40 %) potilaalla, joilla oli diagnosoitu lääkepäänsärky (MOH) PROMISE-2-tutkimuksessa, kuukausittaisen migreenipäivien (MMD) keskimääräinen muutos perustasosta (viikoilla 1–12) oli VYEPTI-valmisteen 100 mg:n annoksella -8,4 päivää, VYEPTI-valmisteen 300 mg:n annoksella -8,6 päivää ja lumelääkkeellä -5,4 päivää (keskimääräinen ero lumelääkkeeseen -3,0 päivää 100 mg:n annoksella ja -3,2 päivää 300 mg:n annoksella).

PREVAIL: pitkäaikainen tutkimus

VYEPTI-valmistetta annettiin 300 mg 12 viikon välein infuusiona laskimoon enintään 96 viikon ajan 128:lle kroonista migreeniä sairastavalle potilaalle. Ensisijainen tavoite oli arvioida pitkäaikaista turvallisuutta toistuvien VYEPTI-annosten jälkeen. Toissijaisia tavoitteita olivat VYEPTI-valmisteen farmakokinetiikan ja immunogeenisuusprofiilin kuvaaminen (kohta 4.8) ja VYEPTI-valmisteen hoitotehon arviointi useilla potilaan raportoimilla migreeniin ja elämänlaatuun liittyvillä mittareilla, joihin kuului päänsärkytesti (HIT-6). Potilaiden keskimääräinen ikä oli 41,5 vuotta (vaihteluväli: 18–65 vuotta), 85 % oli naisia, 95 % oli valkoihoisia ja 36 % käytti samanaikaista migreenin estolääkitystä. Migreenipäiviä oli keskimäärin 14,1 päivää 28 päivän jaksolla 3 kuukauden aikana ennen seulontaa. Yhteensä 100 potilasta (78,1 %) suoritti tutkimuksen loppuun (viikolle 104). Lähtötasolla sairaus vaikutti potilaisiin vakavasti ja HIT-6-kokonaispisteet olivat keskimäärin 65. Keskimääräinen muutos lähtötasosta viikolle 104 oli -9,7 ($p < 0,0001$). Turvallisuusprofiili vastasi satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa havaittuja turvallisuusprofiileja, ja pitkäaikainen vaikutus potilaille olennaisesti tuloksiin havaittiin 96 viikkoon asti.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset VYEPTI-valmisteen käytöstä hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä migreenin estohoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

VYEPTI annetaan laskimoon, joten sen hyötyosuus on 100 %. Eptinetsumabin farmakokinetiikka on lineaarinen ja altistus kasvaa suhteellisesti annoksilla 10–1 000 mg. Vakaa tila saavutetaan ensimmäisen annoksen jälkeen kerran 12 viikon välein annettavalla annostuksella. Mediaaniaika enimmäispitoisuuteen (C_{max}) on 30 minuuttia (infuusion päättymisen), ja keskimääräinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika 27 päivää. Keskimääräinen kertymäsuhde on C_{max} -arvon perusteella 1,08 ja AUC_{0-tau} -arvon perusteella 1,15.

Imeytyminen

VYEPTI annetaan infuusiona laskimoon, jolloin ohitetaan suonenulkoinen imeytyminen ja hyötyosuus on 100 %. Mediaaniaika huippupitoisuuteen saavutettiin infuusion lopussa (30 minuuttia).

Jakautuminen

Eptinetsumabin sentraalinen jakautumistilavuus (V_c) oli noin 3,7 litraa.

Biotransformaatio

Eptinetsumabin odotetaan hajoavan proteolyyttisten entsyymien vaikutuksesta pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi.

Eliminaatio

Eptinetsumabin ilmeinen puhdistuma oli 0,15 l/vrk, ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaika oli noin 27 päivää.

Erityiset potilasryhmät

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä, jossa oli mukana 2 123 koehenkilöä, tutkittiin iän, sukupuolen, etnisen taustan ja painon vaikutusta eptinetsumabin farmakokinetiikkaan. Suhteessa 70 kg painavaan koehenkilöön eptinetsumabin vakaan tilan altistus 190 kg painavalla koehenkilöllä oli enintään 52 % matalampi, kun taas 39 kg painavalla koehenkilöllä se olisi 50 % korkeampi. Vakaan

tilan altistuksen arvioinnissa paino ei kuitenkaan vaikuttanut kliiniseen tehoon. Annosta ei tarvitse muuttaa painon perusteella. Ikä (18–71), sukupuoli tai rotu eivät populaatiofarmakokinetiikan perusteella vaikuttaneet eptinetsumabin farmakokinetiikkaan. Siksi annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta ei ole tehty nimenomaisia tutkimuksia sen arvioimiseksi, vaikuttaako munuaisten tai maksan vajaatoiminta eptinetsumabin farmakokinetiikkaan. Populaatiofarmakokineettinen analyysi VYEPTI-valmisteen kliinisten tutkimusten integroiduista tiedoista ei osoittanut munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eroja, jotka edellyttäisivät annoksen muuttamista. Tietoja ei ole potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, juveniilia toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Koska eptinetsumabilla ei todennäköisesti ole välittömiä yhteisvaikutuksia DNA:n tai muun kromosomimateriaalin kanssa, mahdollisen genotoksisuuden arviointi katsottiin tarpeettomaksi eikä sitä suoritettu.

Koska karsinogeenisuusriskiä ei ole tunnistettu laajassa CGRP:n estämiseen liittyvän kirjallisuuden arvioinnissa eivätkä eptinetsumabiin liittyviä proliferatiivisia löydöksiä havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa apinoilla, karsinogeenisuuden testaus katsottiin tarpeettomaksi eikä sitä tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E420)
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Laimentamisen jälkeen VYEPTI-valmisteen infuusioliuos (VYEPTI ja 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos injektiota varten) täytyy infusoida 8 tunnin kuluessa (ks. kohta 6.6).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä eikä ravistaa.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun VYEPTI on otettu pois jääkaapista, se on käytettävä 2 vrk kuluessa, kun se on säilytetty huoneenlämmössä (enintään 25 °C) tai hävitettävä. Jos sitä on säilytetty korkeammassa lämpötilassa tai pidemmän aikaa, se on hävitettävä.

Laimentamisen jälkeen VYEPTI-valmisteen infuusioliuosta (VYEPTI ja 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos injektiota varten) voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) tai jääkaapissa 2–8 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

4 ml:n tyyppin I lasinen injektiopullo klorobutyylikumitulpalla. Injektiopullon tulppa on valmistettu ilman luonnonkumilateksia.

VYEPTI 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

VYEPTI on saatavana 1 ja 3 kertakäyttöisen injektiopullon pakkauksissa.

VYEPTI 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

VYEPTI on saatavana 1 kertakäyttöisen injektiopullon pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste täytyy laimentaa ennen antamista. Terveystieteiden ammattilaisen täytyy valmistaa laimentaminen aseptisellä tekniikalla infuusioliuoksen steriiliyden varmistamiseksi.

Tämä lääkevalmiste ei sisällä säilöntäainetta ja on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt lääkevalmiste täytyy hävittää.

Ennen laimentamista tämä lääkevalmiste (konsentraatti injektiopulloissa) täytyy tarkastaa silmämääräisesti; sitä ei saa käyttää, jos konsentraatissa on näkyviä hiukkasia tai se on sameaa tai siinä on värimuutoksia (muuta kuin kirkasta tai himmeän kuultavaa ja väritöntä tai ruskeankeltaista).

Sekä 100 mg:n että 300 mg:n annokselle käytetään 100 ml:n pussi 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta VYEPTI-valmisteen infuusioliuoksen valmistamiseen alla kuvatulla tavalla. VYEPTI-valmisteen infuusioliuoksen valmistamiseen ei saa käyttää muita suonensisäisiä laimentimia tai muuta tilavuutta.

Sekoita VYEPTI-valmisteen infuusioliuos kokonaan kääntämällä se varovasti ylösalaisin. Ei saa ravistaa.

Laimentamisen jälkeen VYEPTI-valmisteen infuusioliuos täytyy infusoida 8 tunnin kuluessa. Tänä aikana VYEPTI-valmisteen infuusioliuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) tai jääkaapissa 2–8 °C:ssa. Jos VYEPTI-valmisteen infuusioliuosta säilytetään 2–8 °C:ssa, se täytyy lämmittää huoneenlämpöiseksi ennen infusoimista. EI SAA JÄÄTYÄ.

VYEPTI-valmisteen 100 mg:n annos

VYEPTI-valmisteen infuusioliuos valmistetaan vetämällä 1,0 ml VYEPTI-valmistetta yhdestä kertakäyttöisestä 100 mg:n injektiopullosta steriilillä neulalla ja ruiskulla. Injektoi 1,0 ml:n (100 mg) sisältö 100 ml:n pussiin 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

VYEPTI-valmisteen 300 mg:n annos

VYEPTI-valmisteen infuusioliuos valmistetaan vetämällä 1,0 ml VYEPTI-valmistetta kolmesta kertakäyttöisestä 100 mg:n injektiopullosta tai 3,0 ml VYEPTI-valmistetta yhdestä kertakäyttöisestä 300 mg:n injektiopullosta steriilillä neulalla ja ruiskulla. Injektoi saatu 3,0 ml:n (300 mg) sisältö 100 ml:n pussiin 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

Ohjeet infuusion antamiseen

Parenteraaliset lääkevalmisteet täytyy ennen antamista tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta aina kun se on liuoksen ja säiliön osalta mahdollista. Ei saa käyttää, jos nesteessä on näkyviä hiukkasia tai se on sameaa tai siinä on värimuutoksia.

Anna lääkärin määräämä VYEPTI-valmisteen 100 mg:n annos tai VYEPTI-valmisteen 300 mg:n annos noin 30 minuutin kestoisena infuusiona sen jälkeen, kun injektiopullon sisältö on laimennettu 100 ml:n pussiin 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. Käytä suonensisäistä infuusiosarjaa, jossa on 0,2 tai 0,22 µm:n sisäänrakennettu tai lisätty suodatin. Kun infuusio on valmis, huuhteleta letku 20 ml:lla 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

VYEPTI-valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona.

Infuusiosarjan kautta tai VYEPTI-valmisteeseen sekoitettuna ei saa antaa muita lääkkeitä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. tammikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Itävalta

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Tanska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle lääkevalmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VYEPTI 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
eptinetsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg eptinetsumabia ml:aa kohti.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sorbitoli, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Steriili konsentraatti
1 injektiopullo
3 injektiopulloa
1 ml
3x1 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Kertakäyttöinen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä eikä ravistaa.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

VYEPTI 100 mg steriili konsentraatti
eptinetsumabi
i.v. laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VYEPTI 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
eptinetsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo konsentraattia sisältää 300 mg eptinetsumabia 3 ml:aa kohti.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sorbitoli, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Steriili konsentraatti
1 injektiopullo
3 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Kertakäyttöinen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätää eikä ravistaa.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1599/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

VYEPTI 300 mg steriili konsentraatti
eptinetsumabi
i.v. laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

VYEPTI 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

VYEPTI 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

eptinetsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä VYEPTI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat VYEPTI-valmistetta
3. Miten VYEPTI-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. VYEPTI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä VYEPTI on ja mihin sitä käytetään

VYEPTI-valmisteen vaikuttava-aine on eptinetsumabi, joka estää kehossa luonnollisesti esiintyvän aineen, kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP) toimintaa. Migreeniä sairastavilla henkilöillä tämän aineen pitoisuudet saattavat olla suuremmat.

VYEPTI-valmistetta käytetään **migreenin estohoitoon** aikuisilla, joilla on vähintään 4 migreenipäivää kuukaudessa.

VYEPTI voi vähentää migreenipäivien määrää ja parantaa siten elämänlaatua. Saatat tuntea estovaikutuksen alkavan lääkkeen saamista seuraavana päivänä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat VYEPTI-valmistetta

Älä käytä VYEPTI-valmistetta

- jos olet allerginen eptinetsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan VYEPTI-valmistetta, jos sinulla on sydämeen ja verenkiertoon vaikuttava sairaus.

VYEPTI voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita. Nämä reaktiot voivat kehittyä nopeasti jo lääkkeen antamisen aikana. Kerro lääkärille välittömästi, jos saat allergisen reaktion oireita, kuten

- hengitysvaikeudet

- nopea tai heikko syke tai äkillinen verenpaineen aleneminen, joka aiheuttaa huimausta tai heikotuksen tunnetta
- huulien tai kielen turpoaminen
- vaikea ihon kutina tai ihottuma VYEPTI-valmisteen saamisen aikana tai sen jälkeen.

Lapset ja nuoret

VYEPTI-valmistetta ei suositella lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja VYEPTI

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

VYEPTI-valmisteen käyttöä raskauden aikana kannattaa välttää, koska lääkkeen vaikutuksia raskaana olevilla naisilla ei tunneta.

Ei tiedetä, erittyykö VYEPTI rintamaitoon. Lääkäri auttaa päättämään, pitäisikö imetys tai hoito VYEPTI-valmisteella lopettaa. Jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen, keskustele lääkärin kanssa ennen hoitoa VYEPTI-valmisteella. Sinä ja lääkärisi päätätte, pitäisikö sinun imettää ja saada hoitoa VYEPTI-valmisteella.

Ajaminen ja koneiden käyttö

VYEPTI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

VYEPTI sisältää sorbitolia

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), joka on harvinainen geneettinen sairaus, et voi saada tätä lääkettä. Potilaat, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, eivät pysty hajottamaan fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Kerro lääkärille ennen tämän lääkkeen saamista, jos sinulla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

3. Miten VYEPTI-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

VYEPTI annetaan tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Infuusio kestää noin 30 minuuttia. VYEPTI-valmisteen antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen, joka valmistaa infuusion ennen antamista. Terveydenhuollon ammattilainen tarkkailee sinua infuusion aikana ja sen jälkeen tavallisen hoitokäytännön mukaisesti allergisen reaktion oireiden varalta.

Suositteltu annos on 100 mg annettuna 12 viikon välein. Jotkut potilaat saattavat hyötyä 12 viikon välein annetavasta 300 mg:n annoksesta. Lääkäri päättää, mikä on sinulle oikea annos ja kuinka kauan hoidon antamista jatketaan.

Jos käytät enemmän VYEPTI-valmistetta kuin sinun pitäisi

Lääkkeen antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen, joten on epätodennäköistä, että saisit liikaa VYEPTI-valmistetta. Kerro lääkärille, jos uskot näin tapahtuneen.

Jos unohdat käyttää VYEPTI-valmistetta

Jos annos jää väliin, lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos huomaat seuraavia haittavaikutuksia, koska saatat tarvita välitöntä lääkärin hoitoa:

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä:

- **allergiset reaktiot ja muut infuusiosta johtuvat reaktiot**

Reaktiot voivat kehittyä nopeasti infuusion aikana. Allergisten reaktioiden oireita ovat

- hengitysvaikeudet
- nopea tai heikko syke
- äkillinen verenpaineen aleneminen, joka aiheuttaa huimausta tai heikotuksen tunnetta
- huulien tai kielen turpoaminen
- vaikea ihon kutina, ihottuma

Vakavat allergiset reaktiot ovat melko harvinaisia (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).

Muita oireita, jotka saattavat johtua infuusiosta, ovat mm. hengitystieoireet (kuten tukkoinen tai vuotava nenä, nielun ärsytys, yskä, aivastelu, hengenahdistus) ja uupumus. Nämä oireet eivät ole yleensä vakavia, ja ne ovat lyhytkestoisia.

Muita haittavaikutuksia voi esiintyä seuraavasti:

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä:

- nenän tukkoisuus
- kurkkukipu
- uupumus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. VYEPTI-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä eikä ravistaa.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun VYEPTI on otettu pois jääkaapista, se on pidettävä huoneenlämmössä (alle 25 °C) alkuperäisessä ulkopakkauksessaan, ja se on käytettävä 2 vrk kuluessa tai hävitettävä. Älä laita Vyeptiä takaisin jääkaappiin sen jälkeen, kun se on otettu sieltä pois.

Laimentamisen jälkeen liuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) tai jääkaapissa 2–8 °C:ssa. Laimennettu infuusioliuos täytyy antaa 8 tunnin kuluessa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että liuos sisältää näkyviä hiukkasia, on sameaa tai siinä on värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä VYEPTI sisältää

- Vaikuttava aine on eptinetsumabi.
- Jokainen 100 mg:n injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg eptinetsumabia ml:aa kohti.
- Jokainen 300 mg:n injektiopullo konsentraattia sisältää 300 mg eptinetsumabia 3 ml:aa kohti.
- Muut aineet ovat sorbitoli (E420), L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

VYEPTI infuusiokonsentraatti, liuosta varten on kirkasta tai hieman maitomaista ja väritöntä tai ruskeankeltaista. Jokainen injektiopullo sisältää konsentraattia kirkkaasta lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on kumitulppa, alumiinitiiviste ja muovinen kääntökorkki.

VYEPTI 100 mg konsentraatti on saatavana 1 ja 3 kertakäyttöisen injektiopullon pakkauksissa. VYEPTI 300 mg konsentraatti on saatavana 1 kertakäyttöisen injektiopullon pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Tanska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Danija)
lietuva@lundbeck.com

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Nederland

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

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

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

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

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

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Dānija)
latvia@lundbeck.com

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

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

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 40 699 8200

United Kingdom (Northern Ireland)

Lundbeck Ireland Limited
Tel: ++353 1 468 9800

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ohjeet laimentamiseen ja antamiseen

Tämä lääkevalmiste täytyy laimentaa ennen antamista. Terveydenhuollon ammattilaisen täytyy valmistaa laimentaminen aseptisellä tekniikalla infuusioliuoksen steriiliyden varmistamiseksi.

Tämä lääkevalmiste ei sisällä säilöntäainetta ja on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt lääkevalmiste täytyy hävittää.

Ennen laimentamista tämä lääkevalmiste (konsentraatti injektiopulloissa) täytyy tarkastaa silmämääräisesti; sitä ei saa käyttää, jos konsentraatissa on näkyviä hiukkasia tai se on sameaa tai siinä on värimuutoksia (muuta kuin kirkasta tai himmeän kuultavaa ja väritöntä tai ruskeankeltaista).

Sekä 100 mg:n että 300 mg:n annokselle käytetään 100 ml:n pussi 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta VYEPTI-valmisteen infuusioliuoksen valmistamiseen alla kuvatulla tavalla. VYEPTI-valmisteen infuusioliuoksen valmistamiseen ei saa käyttää muita suonensisäisiä laimentimia tai muuta tilavuutta.

Sekoita VYEPTI-valmisteen infuusioliuos kokonaan kääntämällä se varovasti ylösalaisin. Ei saa ravistaa.

Laimentamisen jälkeen VYEPTI-valmisteen infuusioliuos täytyy infusoida 8 tunnin kuluessa. Tänä aikana VYEPTI-valmisteen infuusioliuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) tai jääkaapissa 2–8 °C:ssa. Jos VYEPTI-valmisteen infuusioliuosta säilytetään 2–8 °C:ssa, se täytyy lämmittää huoneenlämpöiseksi ennen infusoimista. EI SAA JÄÄTYÄ.

- VYEPTI-valmisteen 100 mg:n annos

VYEPTI-valmisteen infuusioliuos valmistetaan vetämällä 1,0 ml VYEPTI-valmistetta yhdestä kertakäyttöisestä 100 mg:n injektiopullosta steriilillä neulalla ja ruiskulla. Injektoi 1,0 ml:n (100 mg) sisältö 100 ml:n pussiin 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

- VYEPTI-valmisteen 300 mg:n annos

VYEPTI-valmisteen infuusioliuos valmistellaan vetämällä 1,0 ml VYEPTI-valmistetta kolmesta kertakäyttöisestä 100 mg:n injektiopullosta tai 3,0 ml VYEPTI-valmistetta yhdestä kertakäyttöisestä 300 mg:n injektiopullosta steriilillä neulalla ja ruiskulla. Injektoi saatu 3,0 ml:n (300 mg) sisältö 100 ml:n pussiin 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

Ohjeet infuusion antamiseen

Parenteraaliset lääkevalmisteet täytyy ennen antamista tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta aina kun se on liuoksen ja säiliön osalta mahdollista. Ei saa käyttää, jos nesteessä on näkyviä hiukkasia tai se on sameaa tai siinä on värimuutoksia.

Anna lääkärin määräämä VYEPTI-valmisteen 100 mg:n annos tai VYEPTI-valmisteen 300 mg:n annos noin 30 minuutin kestoisena infuusiona sen jälkeen, kun injektiopullon sisältö on laimennettu 100 ml:n pussiin 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. Käytä suonensisäistä infuusiosarjaa, jossa on 0,2 tai 0,22 µm:n sisäänrakennettu tai lisätty suodatin. Kun infuusio on valmis, huuhteletku 20 ml:lla 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

VYEPTI-valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona.

Infuusiosarjan kautta tai VYEPTI-valmisteseen sekoitettuna ei saa antaa muita lääkkeitä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.