

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VYEPTI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 100 mg Eptinezumab pro ml.

Eptinezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in *Pichia-pastoris*-Hefezellen produziert wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 40,5 mg Sorbitol pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist klar bis leicht opalisierend, farblos bis bräunlich-gelb mit einem pH-Wert von 5,5 – 6,1 und einer Osmolalität von 290 – 350 mosm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VYEPTI wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Migräne eingeleitet werden. Die Infusion von VYEPTI sollte von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Einige Patienten können von einer Dosierung von 300 mg profitieren, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

Die Notwendigkeit einer Dosisescalation sollte innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden. Im Falle einer Dosisumstellung sollte die erste Dosis nach dem neuen Schema am nächsten geplanten Dosierungstermin verabreicht werden.

Der Nutzen und die Fortführung der Behandlung sollten 6 Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Jede weitere Entscheidung über die Fortführung der Behandlung sollte für jeden Patienten individuell getroffen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von VYEPTI bei Patienten ≥ 65 Jahre vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Pharmakokinetik von Eptinezumab nicht durch das Alter beeinflusst wurde.

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VYEPTI bei Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht belegt. Es liegen derzeit keine Daten vor.

Eine Anwendung von VYEPTI bei Kindern unter 6 Jahren zur Prophylaxe von Migräne ist nicht vorgesehen.

Art der Anwendung

VYEPTI ist nur nach Verdünnung zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Angaben zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Nach der Verdünnung wird VYEPTI über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten infundiert.

Das verabreichende medizinische Fachpersonal sollte den Patienten während und nach der Infusion entsprechend der üblichen klinischen Praxis beobachten oder überwachen.

VYEPTI darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu gewährleisten, sollten die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Patienten mit kardiovaskulären, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen

Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese (z. B. Hypertonie, ischämische Herzkrankheit) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen

keine Daten zur Sicherheit bei diesen Patienten vor. Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Kreislauferkrankungen und Hyperlipidämie liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor.

Patienten mit neurologischen Erkrankungen in der Anamnese oder Patienten mit nicht kontrollierten und/oder unbehandelten psychiatrischen Erkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Für diese Patienten liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor.

Schwerwiegende Überempfindlichkeit

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, die innerhalb weniger Minuten nach der Infusion auftreten können, berichtet. Die meisten Überempfindlichkeitsreaktionen traten während der Infusion auf und waren nicht schwerwiegend (siehe Abschnitt 4.8). Tritt eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auf, muss die Verabreichung von VYEPTI sofort abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Wenn die Überempfindlichkeitsreaktion nicht schwerwiegend ist, liegt die Fortsetzung der Behandlung mit VYEPTI im Ermessen des behandelnden Arztes, wobei das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den einzelnen Patienten zu berücksichtigen ist.

Sonstige Bestandteile

VYEPTI enthält Sorbitol (E420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eptinezumab wird nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Daher werden Wechselwirkungen von Eptinezumab mit Begleitmedikamenten, die Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind, als unwahrscheinlich erachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eptinezumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zu Eptinezumab ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humanes IgG die Plazentaschranke passiert, daher kann Eptinezumab potenziell von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von VYEPTI während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Eptinezumab in die Muttermilch, Wirkungen auf den gestillten Säugling oder die Auswirkungen auf die Milchbildung vor. Es ist bekannt, dass humanes IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch ausgeschieden wird, wobei die Konzentrationen bald danach auf niedrige Werte sinken. Daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach kann die Anwendung von Eptinezumab während der Stillzeit in Betracht gezogen werden, jedoch nur, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Fertilität

Die Wirkung von Eptinezumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Eptinezumab haben keine Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VYEPTI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Rahmen von klinischen Studien wurden mehr als 2 000 Patienten mit VYEPTI behandelt, von denen etwa 1 000 Patienten über 48 Wochen (vier Dosen) behandelt wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis und Überempfindlichkeitsreaktionen. Die meisten Überempfindlichkeitsreaktionen traten während der Infusion auf und waren nicht schwerwiegend. Unerwünschte Ereignisse an der Infusionsstelle traten selten und in ähnlichen Anteilen bei VYEPTI- und Placebo-Patienten auf (< 2 %), wobei kein Zusammenhang mit der VYEPTI-Dosis erkennbar war. Das am häufigsten auftretende unerwünschte Ereignis an der Infusionsstelle war ein Extravasat, das bei < 1 % der VYEPTI- und Placebo-Patienten auftrat.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Meldungen nach Markteinführung (Tabelle 1) sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bewertet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis < 1/100); selten ($\geq 1/10\ 000$ bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	Häufig
	Anaphylaktische Reaktion ¹	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung/Fatigue	Häufig

¹ Nicht gemeldet in den Studien PROMISE 1 und PROMISE 2, aber in anderen Studien und in der Zeit nach dem Inverkehrbringen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nasopharyngitis

In PROMISE 1 und PROMISE 2 trat bei etwa 8 % der Patienten unter einer Dosis von 300 mg, bei 6 % der Patienten unter einer Dosis von 100 mg und bei 6 % der Patienten unter Placebo eine Nasopharyngitis auf. Eine Nasopharyngitis trat unabhängig von der Dosis am häufigsten nach der

ersten Verabreichung von VYEPTI auf. Die Inzidenz nahm mit den nachfolgenden Dosen deutlich ab und blieb danach relativ konstant.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, gemeldet, die innerhalb weniger Minuten nach der Infusion auftreten können (siehe Abschnitt 4.4). Bei den gemeldeten anaphylaktischen Reaktionen traten Symptome wie Hypotonie und Atembeschwerden auf, die zum Absetzen von VYEPTI führten. Weitere Überempfindlichkeitsreaktionen in PROMISE 1 und PROMISE 2, einschließlich Angioödem, Urtikaria, Hitzegefühl, Hautausschlag und Juckreiz, wurden bei etwa 4 % der Patienten unter 300 mg, 3 % der Patienten unter 100 mg und 1 % der Patienten unter Placebo gemeldet.

Erschöpfung/Fatigue

In den placebokontrollierten klinischen Studien trat bei etwa 3 % der Patienten, die Eptinezumab erhielten, und bei 2 % der Patienten, die Placebo erhielten, Erschöpfung/Fatigue auf. Erschöpfung/Fatigue trat am häufigsten am Tag der ersten Infusion auf. Nach der ersten Woche und bei den folgenden Infusionen wurde Erschöpfung/Fatigue in geringerer Häufigkeit berichtet, und die Häufigkeit war mit der von Placebo vergleichbar.

Immunogenität

In den klinischen Studien PROMISE 1 (bis zu 56 Wochen) und PROMISE 2 (bis zu 32 Wochen) betrug die Inzidenz von Anti-Eptinezumab-Antikörpern in beiden Studien 18 % (105/579) bzw. 20 % (115/574) bei Patienten, die 100 mg bzw. 300 mg alle 12 Wochen erhielten. In beiden Studien erreichte die Inzidenz von Anti-Eptinezumab-Antikörpern in Woche 24 ihren Höhepunkt und nahm danach stetig ab, auch nach weiteren Verabreichungen alle 12 Wochen. Die Inzidenz neutralisierender Antikörper betrug in beiden Studien für die Behandlungsgruppen 100 mg bzw. 300 mg 8,3 % (48/579) bzw. 6,1 % (35/574).

In der offenen Studie PREVAIL (bis zu 96 Wochen Behandlung mit 300 mg VYEPTI alle 12 Wochen) entwickelten 18 % (23/128) der Patienten Anti-Eptinezumab-Antikörper mit einer Gesamtinzidenz neutralisierender Antikörper von 7 % (9/128). 5,3 % der Patienten waren in Woche 48 und 4 % in Woche 72 ADA(*anti-drug antibody*, Anti-Wirkstoff-Antikörper)-positiv, und alle Patienten, mit Ausnahme eines Patienten, der für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stand, waren in Woche 104 (der letzten Studienbewertung) ADA-negativ.

In den klinischen Studien waren die minimalen Eptinezumab-Plasmakonzentrationen bei Patienten, die Anti-Eptinezumab-Antikörper entwickelten, niedriger. Es gab keine Hinweise auf Auswirkungen der Entwicklung von Anti-Eptinezumab-Antikörpern auf die Wirksamkeit oder Sicherheit in den klinischen Studien.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosen bis zu 1 000 mg wurden beim Menschen intravenös verabreicht, ohne dass Verträglichkeitsprobleme oder klinisch signifikante Nebenwirkungen auftraten.

Im Fall einer Überdosierung soll der Patient symptomatisch behandelt werden und es sollen nach Bedarf unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Calcitonin-Gene-Related-Peptide(CGRP)-Antagonisten, ATC-Code: N02CD05.

Wirkmechanismus

Eptinezumab ist ein rekombinanter humanisierter Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper, der an die α - und β -Formen des menschlichen Calcitonin-Gene-Related-Peptide(CGRP)-Liganden mit niedriger picomolarer Affinität (4 bzw. 3 pM Kd) bindet. Eptinezumab verhindert die Aktivierung der CGRP-Rezeptoren und damit die nachgeschaltete Kaskade physiologischer Ereignisse, die mit der Entstehung von Migräneanfällen verbunden sind.

Eptinezumab hemmt α - und β -CGRP-vermittelte neurogene Entzündungen und Vasodilatation.

Eptinezumab ist hochselektiv (> 100 000-fach gegenüber den verwandten Neuropeptiden Amylin, Calcitonin, Adrenomedullin und Intermedin).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

VYEPTI (Eptinezumab) wurde in zwei pivotalen placebokontrollierten Studien zur präventiven Behandlung von Migräne untersucht: PROMISE 1 wurde an Patienten mit episodischer Migräne (n = 888) und PROMISE 2 an Patienten mit chronischer Migräne (n = 1 072) durchgeführt. Die eingeschlossenen Patienten litten seit mindestens 12 Monaten an Migräne (mit oder ohne Aura) gemäß den diagnostischen Kriterien der Internationalen Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen (*International Classification of Headache Disorders*, ICHD-II oder -III).

PROMISE 1: episodische Migräne

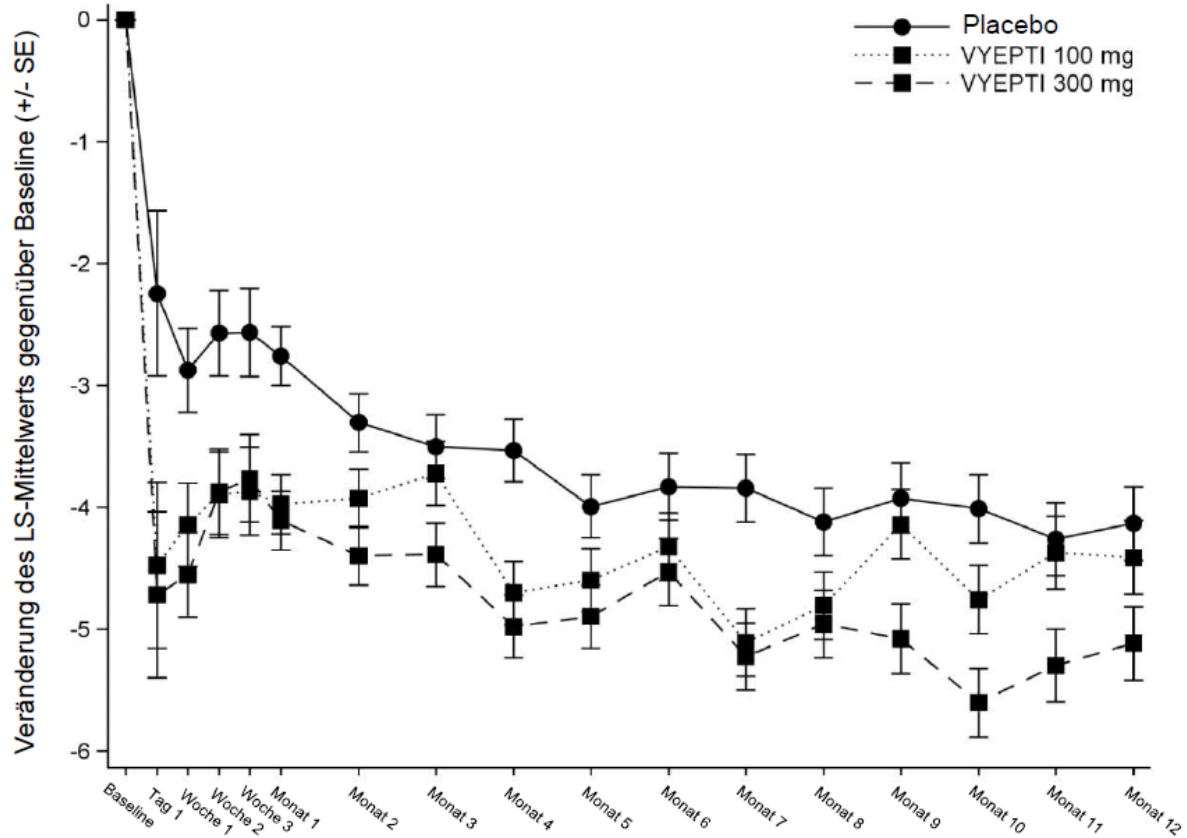
PROMISE 1 war eine doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von VYEPTI in der präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen. 665 Patienten erhielten randomisiert Placebo (N = 222), 100 mg Eptinezumab (N = 221) oder 300 mg Eptinezumab (N = 222) alle 12 Wochen für 48 Wochen (4 Infusionen). Episodische Migräne wurde als ≥ 4 und ≤ 14 Kopfschmerztage definiert. In den 3 Monaten vor dem Screening mussten von diesen Tagen mindestens 4 Tage innerhalb jedes 28-Tage-Zeitraums Migränetag sein und während der Baseline-Phase bestätigt werden. Patienten durften während der Studie begleitend akute Migräne- oder Kopfschmerzmedikamente einnehmen, einschließlich migränespezifischer Medikamente (d. h. Triptane, Ergotamin-Derivate). Eine regelmäßige Anwendung (mehr als 7 Tage pro Monat) anderer Behandlungen zur Prophylaxe von Migräne war nicht zulässig.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der mittleren monatlichen Migränetage (*monthly migraine days*, MMD) über die Wochen 1–12 im Vergleich zu Baseline. Die wichtigsten sekundären Endpunkte beinhalteten die Migräne-Responder-Raten von $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$, definiert als der Anteil der Patienten, die mindestens die angegebene prozentuale Reduktion der Migränetage über die Wochen 1–12 erreichten, die Migräne-Responder-Rate von $\geq 75\%$ über die Wochen 1–4 und der Prozentsatz der Patienten mit einer Migräne am Tag nach der ersten Dosierung (Tag 1).

Das mittlere Alter der Patienten betrug 40 Jahre (Bereich: 18 bis 71 Jahre), 84 % waren Frauen und 84 % Kaukasier. Bei Baseline lag die mittlere Anzahl der Migränetage pro Monat bei 8,6 und die Rate der Patienten mit Migräne an einem beliebigen Tag bei 31 %; beide waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Eine Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo wurde bei beiden Dosierungen ab dem ersten Tag nach der Verabreichung beobachtet.

Abbildung 1 Mittlere Veränderungen der monatlichen Migränetage ab Baseline in PROMISE 1



LS = least square (kleinste Quadrate); VYEPTI = Eptinezumab

Zu jedem Zeitpunkt wurde eine ANCOVA durchgeführt, bei der die Behandlung und die prophylaktische Medikamenteneinnahme als Faktoren und die Migränetage bei Baseline als kontinuierliche Kovariate einbezogen wurden, um die mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu schätzen.

Tabelle 2: Primäre und wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte in PROMISE 1 (episodische Migräne)

	VYEPTI 100 mg N = 221	VYEPTI 300 mg N = 222	Placebo N = 222
Monatliche Migränetage (MMD) – Wochen 1–12			
Baseline	8,7	8,6	8,4
Mittlere Veränderung	-3,9	-4,3	-3,2
Unterschied zu Placebo	-0,7	-1,1	
KI ₉₅ %	(-1,3; -0,1)	(-1,7; -0,5)	
<i>p</i> -Wert vs. Placebo	0,0182	0,0001	
≥ 75 % MMD-Responder – Wochen 1–4			
Responder	30,8 %	31,5 %	20,3 %
Unterschied zu Placebo	10,5 %	11,3 %	
<i>p</i> -Wert vs. Placebo	0,0112	0,0066	
≥ 75 % MMD-Responder – Wochen 1–12			
Responder	22,2 %	29,7 %	16,2 %
Unterschied zu Placebo	6,0 %	13,5 %	
<i>p</i> -Wert vs. Placebo	0,1126	0,0007	
≥ 50 % MMD-Responder – Wochen 1–12			
Responder	49,8 %	56,3 %	37,4 %
Unterschied zu Placebo	12,4 %	18,9 %	
<i>p</i> -Wert vs. Placebo	0,0085	0,0001	

PROMISE 2: chronische Migräne

PROMISE 2 war eine doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von VYEPTI für die präventive Behandlung von chronischer Migräne bei Erwachsenen. Insgesamt wurden 1 072 Patienten randomisiert und erhielten Placebo (N = 366), 100 mg Eptinezumab (N = 356) oder 300 mg Eptinezumab (N = 350) alle 12 Wochen für 24 Wochen (2 Infusionen). Chronische Migräne wurde als ≥ 15 bis ≤ 26 Kopfschmerztage definiert. In den 3 Monaten vor dem Screening mussten von diesen Tagen ≥ 8 als Migränetage bewertet und während des 28-tägigen Screeningzeitraums bestätigt werden. Während der Studie durften Patienten akute oder präventive Medikamente gegen Migräne oder Kopfschmerzen nach einem festgelegten, stabilen Schema anwenden (mit Ausnahme von OnabotulinumtoxinA).

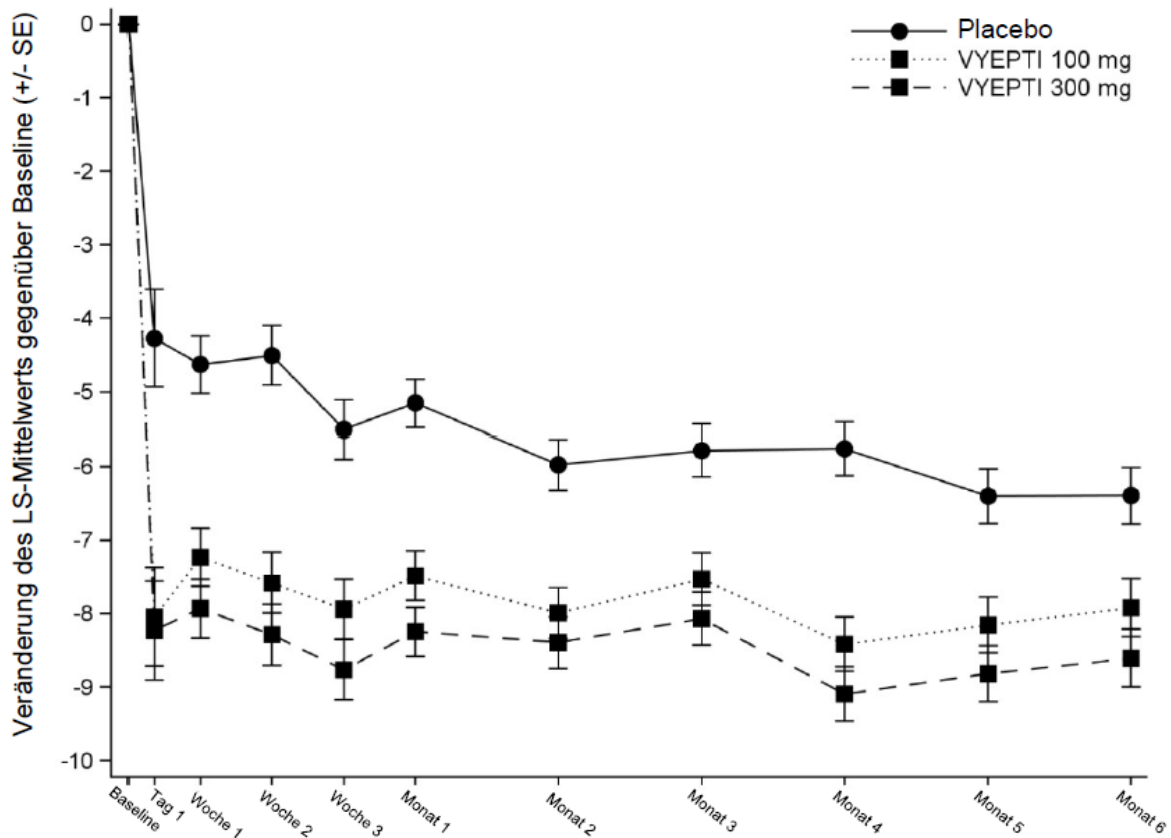
Insgesamt wurden 431 Patienten (40 %) mit einer während der Screeningphase bestätigten gleichzeitigen Diagnose für chronische Migräne und für Kopfschmerzen zurückzuführen auf einen Medikamentenübergebrauch (*medication overuse headache*, MOH) (verbunden mit dem übermäßigen Gebrauch von Triptanen, Ergotamin oder Kombinationsanalgetika an mehr als 10 Tagen/Monat oder Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antirheumatika an 15 oder mehr Tagen/Monat) in die Studienpopulation aufgenommen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der mittleren MMD über die Wochen 1–12 ab Baseline. Die wichtigsten sekundären Endpunkte beinhalteten die Migräne-Responder-Raten von ≥ 50 % und ≥ 75 %, definiert als der Anteil der Patienten, der mindestens die angegebene prozentuale Reduktion der Migränetage über die Wochen 1–12 erreichte, die Migräne-Responder-Rate von ≥ 75 % über die Wochen 1–4, der Prozentsatz der Patienten mit einer Migräne am Tag nach der Dosisgabe, die Verringerung der Migräneprävalenz von Baseline bis Woche 4, die Veränderung des Gesamtscores im Headache-Impact-Test (HIT-6) ab Baseline in Woche 12 (nur für die 300-mg-Dosis) und die Veränderung bei den akuten monatlichen Migräne-Medikationstagen ab Baseline, Mittelwert über die Wochen 1–12 (nur für die 300-mg-Dosis).

Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre (Bereich: 18 bis 65 Jahre), 88 % waren Frauen und 91 % Kaukasier. 41% der Patienten wendeten begleitend Arzneimittel zur Migräneprophylaxe an. Bei Baseline lag die mittlere Anzahl der Migränetage pro Monat bei 16,1 und die Rate der Patienten mit Migräne an einem beliebigen Tag bei 57,6 %; beide waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Eine Verringerung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo wurde bei beiden Dosierungen ab dem ersten Tag nach der Verabreichung beobachtet.

Abbildung 2: Mittlere Veränderungen der monatlichen Migränetage ab Baseline in PROMISE 2



LS = least square (kleinste Quadrate); VYEPTI = Eptinezumab

Bei jedem Zeitpunkt wurde eine ANCOVA durchgeführt, bei der die Behandlung als Faktor und die Migränetage bei Baseline als kontinuierliche Kovariate einbezogen wurden, um die mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu schätzen.

Tabelle 3: Primäre und wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte in PROMISE 2 (chronische Migräne)

	VYEPTI 100 mg N = 356	VYEPTI 300 mg N = 350	Placebo N = 366
Monatliche Migränetage (MMD) – Wochen 1–12			
Baseline	16,1	16,1	16,2
Mittlere Veränderung	-7,7	-8,2	-5,6
Unterschied zu Placebo	-2,0	-2,6	
KI ₉₅ %	(-2,9; -1,2)	(-3,5; -1,7)	
p-Wert vs. Placebo	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75 % MMD-Responder – Wochen 1–4			
Responder	30,9 %	36,9 %	15,6 %
Unterschied zu Placebo	15,3 %	21,3 %	
p-Wert vs. Placebo	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75 % MMD-Responder – Wochen 1–12			
Responder	26,7 %	33,1 %	15,0 %
Unterschied zu Placebo	11,7 %	18,1 %	
p-Wert vs. Placebo	0,0001	< 0,0001	
≥ 50 % MMD-Responder – Wochen 1–12			
Responder	57,6 %	61,4 %	39,3 %
Unterschied zu Placebo	18,2 %	22,1 %	
p-Wert vs. Placebo	< 0,0001	< 0,0001	
HIT-6-Score – Woche 12^a			
Baseline	65,0	65,1	64,8
Mittlere Veränderung	-6,2	-7,3	-4,5
Unterschied zu Placebo	-1,7	-2,9	
KI ₉₅ %	(-2,8; -0,7)	(-3,9; -1,8)	
p-Wert vs. Placebo	0,0010	< 0,0001	
Tage pro Monat mit Anwendung von Akutmedikamenten – Wochen 1–12^{a,b}			
Baseline	6,6	6,7	6,2
Mittlere Veränderung	-3,3	-3,5	-1,9
Unterschied zu Placebo	-1,2	-1,4	
KI ₉₅ %	(-1,7; -0,7)	(-1,9; -0,9)	
p-Wert vs. Placebo	< 0,0001	< 0,0001	

^a Der Endpunkt für die 100-mg-Dosis war kein vorab spezifizierter wichtiger sekundärer Endpunkt.

^b Eine Baseline war der Durchschnitt über den 28-tägigen Screeningzeitraum vor Behandlungsbeginn.

Patienten mit diagnostizierten Kopfschmerzen zurückzuführen auf Medikamentenübergebrauch (MOH)

Bei den 431 (40 %) Patienten, bei denen in der Studie PROMISE 2 die Diagnose Kopfschmerzen zurückzuführen auf Medikamentenübergebrauch (MOH) gestellt wurde, betrug die mittlere Veränderung der MMD (Wochen 1–12) ab Baseline für VYEPTI 100 mg -8,4 Tage, für VYEPTI 300 mg -8,6 Tage und für Placebo -5,4 Tage (eine mittlere Differenz zu Placebo von -3,0 Tagen bzw. -3,2 Tagen für 100 mg bzw. 300 mg).

PREVAIL: Langzeitstudie

VYEPTI 300 mg wurde 128 Patienten mit chronischer Migräne über einen Zeitraum von bis zu 96 Wochen alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht. Die primäre Zielsetzung war die Untersuchung der langfristigen Sicherheit nach wiederholter Verabreichung von VYEPTI. Zu den sekundären Zielsetzungen gehörten die Charakterisierung der Pharmakokinetik- und Immunogenitätsprofile von VYEPTI (Abschnitt 4.8) und die Bewertung der therapeutischen Wirkung von VYEPTI auf verschiedene patientenbezogene Endpunkte in Bezug auf Migräne und Lebensqualität, einschließlich des Headache Impact Test (HIT-6). Das mittlere Alter der Patienten betrug 41,5 Jahre (Bereich: 18 bis 65 Jahre), 85 % waren Frauen und 95 % Kaukasier und 36 % nahmen gleichzeitig Medikamente zur Migräneprophylaxe ein. Die mittlere Anzahl der Migränetage pro 28-Tag-Zeitraum in den 3 Monaten vor dem Screening betrug 14,1 Tage. Insgesamt schlossen 100 Patienten (78,1 %) die Studie ab (Woche 104). Die Patienten waren bei Baseline mit einem durchschnittlichen HIT-6-Wert von 65 stark beeinträchtigt. Die mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 104 betrug -9,7 ($p < 0,0001$). Das Sicherheitsprofil entsprach den Sicherheitsprofilen, die in den randomisierten, placebokontrollierten Studien ermittelt wurden, und es wurde eine anhaltende Wirkung in Bezug auf patientenbezogene Endpunkte über einen Zeitraum von bis zu 96 Wochen beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für VYEPTI eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der präventiven Behandlung von Migräne gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Da VYEPTI intravenös verabreicht wird, ist es zu 100 % bioverfügbar. Eptinezumab weist eine lineare Pharmakokinetik auf, und die Exposition nimmt mit Dosen von 10 bis 1 000 mg proportional zu. Der Steady-State wird nach der ersten Dosis bei einem Dosierungsschema von einmal alle 12 Wochen erreicht. Die mediane Zeit bis zur maximalen Konzentration (C_{max}) beträgt 30 Minuten (Infusionsende), und die durchschnittliche terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 27 Tage. Die mittleren Akkumulationsverhältnisse auf der Grundlage von C_{max} und AUC_{0-tau} betragen 1,08 bzw. 1,15.

Resorption

VYEPTI wird mittels intravenöser Infusion unter Umgehung der extravaskulären Absorption verabreicht und ist zu 100 % bioverfügbar. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration wurde am Ende der Infusion (30 Minuten) erreicht.

Verteilung

Das zentrale Verteilungsvolumen (V_c) von Eptinezumab lag bei etwa 3,7 Litern.

Biotransformation

Eptinezumab wird erwartungsgemäß durch proteolytische Enzyme in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut.

Elimination

Die scheinbare Clearance von Eptinezumab betrug 0,15 l/Tag, und die terminale Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 27 Tage.

Besondere Patientengruppen

In einer populationspharmakokinetischen Analyse mit 2 123 Teilnehmern wurden die Auswirkungen von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Körpergewicht auf die Pharmakokinetik von Eptinezumab untersucht. Verglichen mit einem 70 kg schweren Teilnehmer war die Steady-State-Exposition von Eptinezumab bei einem 190 kg schweren Teilnehmer um bis zu 52 % niedriger, während sie bei einem 39 kg schweren Teilnehmer um bis zu 50 % höher wäre. Die Auswertung des Verhältnisses zwischen Exposition und Wirkung ließ jedoch keinen Einfluss des Körpergewichts auf die klinische Wirksamkeit erkennen. Eine Dosisanpassung auf Grundlage des Körpergewichts ist nicht erforderlich. Basierend auf der Populationspharmakokinetik wurde die Pharmakokinetik von Eptinezumab nicht durch Alter (18–71), Geschlecht oder ethnische Zugehörigkeit beeinflusst. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine speziellen Studien zu eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion zur Untersuchung des Einflusses einer eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Eptinezumab durchgeführt. Eine populationspharmakokinetische Analyse der integrierten Daten aus den klinischen Studien zu VYEPTI ergab keine Unterschiede bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, die eine Anpassung der Dosis erfordern würden. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, juvenilen Toxizität oder zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Genotoxizität und Karzinogenität

Da eine direkte Interaktion von Eptinezumab mit der DNA oder anderem chromosomalen Material unwahrscheinlich ist, wurden Untersuchungen zur potenziellen Genotoxizität als nicht erforderlich erachtet und nicht durchgeführt.

Da bei einer umfassenden Literaturlauswertung kein Karzinogenitätsrisiko im Zusammenhang mit der Inhibition von CGRP ermittelt wurde und in Langzeitstudien am Affen keine Eptinezumab-bedingten proliferativen Befunde festgestellt wurden, wurde eine Untersuchung zur Karzinogenität als nicht erforderlich erachtet und nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (E420)
L-Histidin
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach der Verdünnung muss die VYEPTI-Infusionslösung (VYEPTI und 0,9% ige Natriumchloridlösung für Injektionszwecke) innerhalb von 8 Stunden infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren oder schütteln.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Verdünnung muss die VYEPTI-Infusionslösung (VYEPTI und 0,9% ige Natriumchloridlösung für Injektionszwecke) bei Raumtemperatur (unter 25 °C) oder gekühlt bei 2 °C–8 °C aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4-ml-Durchstechflasche aus Glas Typ I mit Chlorbutyl-Gummistopfen. Der Stopfen der Durchstechflasche ist ohne Naturkautschuklatex hergestellt.

Eine Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel muss vor der Verabreichung verdünnt werden. Die Verdünnung ist von medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Techniken durchzuführen, um die Sterilität der zubereiteten Infusionslösung sicherzustellen.

Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen.

Vor dem Verdünnen sollte das Arzneimittel (Konzentrat in den Durchstechflaschen) einer Sichtprüfung unterzogen werden. Nicht anwenden, wenn das Konzentrat sichtbare Partikel enthält oder trüb oder verfärbt ist (anders als klar bis leicht opalisierend, farblos bis bräunlich-gelb).

Sowohl für die 100-mg- als auch für die 300-mg-Dosis ist ein Beutel mit 100 ml 0,9% iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu verwenden, um die VYEPTI-Infusionslösung wie unten beschrieben herzustellen. Für die Vorbereitung der VYEPTI-Infusionslösung dürfen keine anderen intravenösen Verdünnungsmittel oder Volumina verwendet werden.

Der Infusionsbeutel mit VYEPTI-Infusionslösung ist vorsichtig zu drehen, um eine komplette Durchmischung zu erreichen. Nicht schütteln.

Nach der Verdünnung muss die VYEPTI-Infusionslösung innerhalb von 8 Stunden infundiert werden. Während dieser Zeit kann die VYEPTI-Infusionslösung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) oder gekühlt bei 2 °C–8 °C aufbewahrt werden. Wenn die VYEPTI-Infusionslösung bei 2 °C–8 °C aufbewahrt wird, muss sie vor der Infusion Raumtemperatur annehmen können. NICHT EINFRIEREN.

100-mg-Dosis VYEPTI

Zur Herstellung der VYEPTI-Infusionslösung sind 1,0 ml VYEPTI mit einer sterilen Nadel und Spritze aus der Durchstechflasche zum Einmalgebrauch zu entnehmen. Den Inhalt von 1,0 ml (100 mg) in einen 100-ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke injizieren.

300-mg-Dosis VYEPTI

Zur Herstellung der VYEPTI-Infusionslösung sind je 1,0 ml VYEPTI mit einer sterilen Nadel und Spritze aus 3 Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch zu entnehmen. Den Inhalt von 3,0 ml (300 mg) in einen 100-ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke injizieren.

Anleitungen für die Durchführung von Infusionen

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf eventuelle Partikel und Verfärbungen zu unterziehen, wann immer die Lösung oder das Behältnis dies zulassen. Nicht verwenden, wenn die Flüssigkeit sichtbare Partikel enthält oder trübe erscheint oder eine Verfärbung aufweist.

VYEPTI 100 mg oder VYEPTI 300 mg wie verordnet über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten infundieren, nachdem der Inhalt der Durchstechflasche in einem 100-ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke verdünnt wurde. Verwenden Sie ein intravenöses Infusionsset mit einem Inline- oder Zusatzfilter von 0,2 oder 0,22 µm. Nach Abschluss der Infusion ist die Leitung mit 20 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu spülen.

VYEPTI darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden.

Es dürfen keine anderen Arzneimittel über das Infusionsset verabreicht oder mit VYEPTI gemischt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1599/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/ DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/ DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Österreich

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dänemark

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VYEPTI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Eptinezumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 100 mg Eptinezumab pro ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sorbitol, L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Steriles Konzentrat
1 Durchstechflasche
1 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren oder schütteln.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1599/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

VYEPTI 100 mg steriles Konzentrat
Eptinezumab
i.v. Anwendung nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

VYEPTI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Eptinezumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist VYEPTI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor VYEPTI bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie ist VYEPTI anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VYEPTI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist VYEPTI und wofür wird es angewendet?

VYEPTI enthält den Wirkstoff Eptinezumab, der die Aktivität von Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP), eines natürlich vorkommenden Stoffes im Körper, blockiert. Menschen mit Migräne können erhöhte Spiegel dieses Stoffes aufweisen.

VYEPTI wird zur **Vorbeugung von Migräne** bei Erwachsenen angewendet, die an mindestens 4 Tagen pro Monat unter Migräne leiden.

VYEPTI kann die Anzahl der Tage mit Migräne verringern und die Lebensqualität verbessern. Möglicherweise fühlen Sie die vorbeugende Wirkung bereits am Tag nach der Anwendung dieses Arzneimittels.

2. Was sollten Sie beachten, bevor VYEPTI bei Ihnen angewendet wird?

VYEPTI darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Eptinezumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor VYEPTI bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie an einer Herz- oder Kreislauferkrankung leiden.

VYEPTI kann schwerwiegende allergische Reaktionen hervorrufen. Diese Reaktionen können sich schnell und bereits während der Verabreichung des Arzneimittels entwickeln. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Symptome einer allergischen Reaktion bemerken, wie zum Beispiel:

- Atemprobleme
- einen schnellen oder schwachen Puls oder einen plötzlichen Blutdruckabfall, durch den Sie sich schwindelig oder benommen fühlen
- Schwellung von Lippen oder Zunge
- starker Juckreiz oder Hautausschlag während oder nach der Behandlung mit VYEPTI

Kinder und Jugendliche

VYEPTI wird für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da das Arzneimittel in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von VYEPTI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Die Anwendung von VYEPTI während der Schwangerschaft soll vorzugsweise vermieden werden, da die Auswirkungen dieses Arzneimittels bei schwangeren Frauen nicht bekannt sind.

Es ist nicht bekannt, ob VYEPTI in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt wird gemeinsam mit Ihnen entscheiden, ob Sie das Stillen oder die Behandlung mit VYEPTI beenden sollten. Wenn Sie stillen oder planen zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit VYEPTI behandelt werden. Sie und Ihr Arzt sollten entscheiden, ob Sie stillen und mit VYEPTI behandelt werden sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VYEPTI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

VYEPTI enthält Sorbitol

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann. Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie an HFI leiden.

3. Wie ist VYEPTI anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

VYEPTI wird über einen Tropf (Infusion) in eine Vene verabreicht. Die Infusion dauert ungefähr 30 Minuten. VYEPTI wird Ihnen von einer medizinischen Fachkraft gegeben, die die Infusion vorbereitet, bevor sie Ihnen verabreicht wird. Während und nach der Infusion überwacht die medizinische Fachkraft Sie entsprechend der üblichen klinischen Praxis auf Anzeichen einer allergischen Reaktion.

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg, die alle 12 Wochen verabreicht wird. Einige Patienten können von einer Dosis mit 300 mg profitieren, die alle 12 Wochen verabreicht wird. Ihr Arzt wird entscheiden, welche Dosis für Sie geeignet ist und wie lange Sie weiter behandelt werden sollten.

Wenn Sie eine größere Menge VYEPTI angewendet haben, als Sie sollten

Da Ihnen das Arzneimittel von einer medizinischen Fachkraft verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel VYEPTI erhalten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass dies geschehen ist.

Wenn Sie die Anwendung von VYEPTI vergessen haben

Wenn eine Dosis versäumt wird, wird Ihr Arzt entscheiden, wann die nächste Dosis gegeben werden soll.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken – Sie benötigen möglicherweise dringend medizinische Behandlung:

Häufig (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- **allergische Reaktionen**

Diese Reaktionen können sich schnell während der Infusion entwickeln. Symptome einer allergischen Reaktion sind:

- Atemprobleme
- schneller oder schwacher Puls
- plötzlicher Blutdruckabfall, durch den Sie sich schwindlig oder benommen fühlen
- Schwellung von Lippen oder Zunge
- starker Juckreiz, Hautausschlag

Schwere allergische Reaktionen sind selten (können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten).

Weitere Nebenwirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten:

Häufig (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- verstopfte Nase
- Halsschmerzen
- Erschöpfung (Fatigue)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V*](#) aufgeführte **nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist VYEPTI aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren oder schütteln.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Verdünnung kann die Lösung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) oder im Kühlschrank bei 2 °C–8 °C aufbewahrt werden. Die verdünnte Infusionslösung muss innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung sichtbare Teilchen enthält oder trüb oder verfärbt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was VYEPTI enthält

- Der Wirkstoff ist Eptinezumab. Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 100 mg Eptinezumab pro ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Sorbitol (E420), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie VYEPTI aussieht und Inhalt der Packung

VYEPTI Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist klar bis leicht milchig, farblos bis bräunlich-gelb. Jede Durchstechflasche aus durchsichtigem, farblosem Glas mit Gummistopfen, Aluminiumdichtung und Flip-off-Kappe aus Kunststoff enthält einen ml Konzentrat.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dänemark

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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: +353 468 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

Nederland

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

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

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: ++353 468 9800

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

<----->

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anleitung zu Verdünnung und Anwendung

Das Arzneimittel muss vor der Verabreichung verdünnt werden. Die Verdünnung ist von medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Techniken durchzuführen, um die Sterilität der zubereiteten Infusionslösung sicherzustellen.

Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen.

Vor dem Verdünnen soll das Arzneimittel (Konzentrat in den Durchstechflaschen) einer Sichtprüfung unterzogen werden. Nicht anwenden, wenn das Konzentrat sichtbare Partikel enthält oder trüb oder verfärbt ist (außer klar bis leicht opalisierend, farblos bis bräunlich-gelb).

Sowohl für die 100-mg- als auch für die 300-mg-Dosis ist ein Beutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu verwenden, um die VYEPTI-Infusionslösung wie unten beschrieben herzustellen. Für die Vorbereitung der VYEPTI-Infusionslösung dürfen keine anderen intravenösen Verdünnungsmittel oder Volumina verwendet werden.

Der Infusionsbeutel mit VYEPTI-Infusionslösung ist vorsichtig zu drehen, um eine komplette Durchmischung zu erreichen. Nicht schütteln.

Nach der Verdünnung muss die VYEPTI-Infusionslösung innerhalb von 8 Stunden infundiert werden. Während dieser Zeit kann die VYEPTI-Infusionslösung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) oder gekühlt bei 2 °C–8 °C aufbewahrt werden. Wenn die VYEPTI-Infusionslösung bei 2 °C–8 °C aufbewahrt wird, muss sie vor der Infusion Raumtemperatur annehmen können. NICHT EINFRIEREN.

- 100-mg-Dosis VYEPTI

Zur Herstellung der VYEPTI-Infusionslösung sind 1,0 ml VYEPTI mit einer sterilen Nadel und Spritze aus einer Durchstechflasche zum Einmalgebrauch zu entnehmen. Den Inhalt von 1,0 ml (100 mg) in einen 100-ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke injizieren.

- 300-mg-Dosis VYEPTI

Zur Herstellung der VYEPTI-Infusionslösung sind 1,0 ml VYEPTI mit einer sterilen Nadel und Spritze aus 3 Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch zu entnehmen. Den Inhalt von 3,0 ml (300 mg) in einen 100-ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke injizieren.

Anleitungen für die Durchführung von Infusionen

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf eventuelle Partikel und Verfärbungen zu unterziehen, wann immer die Lösung oder das Behältnis dies zulassen. Nicht verwenden, wenn die Flüssigkeit sichtbare Partikel enthält oder trübe erscheint oder eine Verfärbung aufweist.

VYEPTI 100 mg oder VYEPTI 300 mg wie verordnet über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten infundieren, nachdem der Inhalt der Durchstechflasche in einem 100-ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke verdünnt wurde. Verwenden Sie ein intravenöses Infusionsset mit einem Inline- oder Zusatzfilter von 0,2 oder 0,22 µm. Nach Abschluss der Infusion ist die Leitung mit 20 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu spülen.

VYEPTI darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden.

Es dürfen keine anderen Arzneimittel über das Infusionsset verabreicht oder mit VYEPTI gemischt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.