▼ 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
VYEPTI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

VYEPTI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 100 mg Eptinezumab pro ml.

VYEPTI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 300 mg Eptinezumab pro 3 ml.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 40,5 mg Sorbitol pro ml und 0,15 mg Polysorbat 80 pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

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 Dosiseskalation 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 erwiesen. Es liegen derzeit keine Daten vor.
Es gibt im Anwendungsgebiet der Migräneprophylaxe keinen relevanten Nutzen von VYEPTI bei Kindern unter 6 Jahren.

Art der Anwendung

VYEPTI ist nur nach Verdünnung zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Hinweise 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 behandelnde 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 verbessern, müssen 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 Infusion 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 (E 420). 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 sin-

ken. 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 diesen wurden etwa 1 000 Patienten über 48 Wochen (vier Dosen) behandelt.
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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Siehe Tabelle 1

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

Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
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, Ausschlag und Juckreiz, wurden bei etwa 4 % der Patienten unter 300 mg, 3 % der Patienten unter 100 mg und 1 % der Patienten unter Placebo gemeldet.

Zu den weiteren Symptomen, die im Zusammenhang mit der Infusion von Eptinezumab gemeldet wurden, gehören Atemwegssymptome (Nasenverstopfung, Rhinorrhoe, Rachenreizung, Husten, Niesen, Dyspnoe) und Ermüdung/Fatigue (siehe unten). Die meisten dieser Ereignisse waren nicht schwerwiegend und von vorübergehender Natur.

Ermüdung/Fatigue
In den placebokontrollierten klinischen Studien trat bei etwa 3 % der Patienten, die Eptinezumab erhielten, und bei 2 % der Patienten, die Placebo erhielten, Ermüdung/Fatigue auf. Ermüdung/Fatigue trat am häufigsten am Tag der ersten Infusion auf. Nach der ersten Woche und bei den folgenden Infusionen wurde Ermüdung/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 dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	Häufig
	Anaphylaktische Reaktion[1]	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Häufig
	Ermüdung/Fatigue	Häufig

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

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-Pepti-

de(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 Migränetage 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 ≥ 50 % und ≥ 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 ≥ 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.

Siehe Abbildung 1

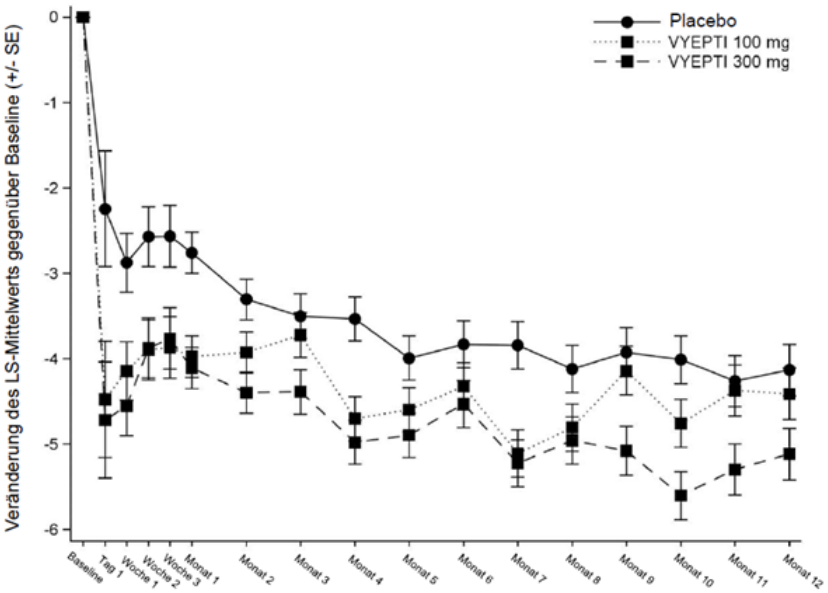
Zu jedem Zeitpunkt wurde eine ANCOVA durchgeführt, bei der die Behandlung und die prophylaktische Medikamenteneinnahme als Faktoren und die Migränetage bei Baseline als kontinuierliche Kovariate einbezogen wurden, um die mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu schätzen.

Siehe Tabelle 2

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 Wo-

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



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

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)	
p-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 %	
p-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 %	
p-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 %	
p-Wert *vs.* Placebo	0,0085	0,0001	

chen (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).

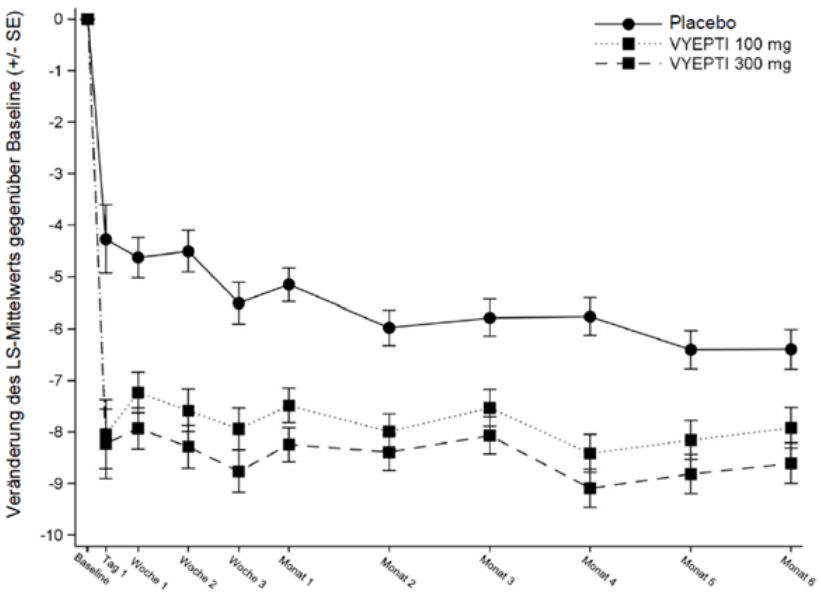
Insgesamt wurden 431 Patienten (40 %) mit einer während der Screeningphase bestätigten gleichzeigen Diagnose für chronische Migräne und für Kopfschmerzen zurückzuführen auf einen Medikamentenübergebrauch (*medication overuse headache*, MOH) (verbunden mit dem übermäßigen Gebrauch von Triptanen, Ergotamin 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.

Siehe Abbildung 2 und Tabelle 3

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).

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	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

	VYEPTI 100 mg N = 356	VYEPTI 300 mg N = 350	Placebo N = 366
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.

DELIVER: Vorbehandlungen zur Migräneprophylaxe sind fehlgeschlagen

VYEPTI wurde in einer Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit (DELIVER) bei Patienten mit episodischer (n = 484) und chronischer (n = 405) Migräne untersucht, bei denen zuvor nachweislich zwei bis vier Klassen prophylaktischer Migränetherapien fehlgeschlagen waren. Die Studie umfasste eine 24-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase und eine 48-wöchige Langzeitverlängerungsphase.

Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit VYEPTI zu einer mittleren Reduktion der monatlichen Migränetage (MMD) über die Wochen 1 – 12 führte: –4,8 in der mit VYEPTI 100 mg behandelten Gruppe und –5,3 in der mit VYEPTI 300 mg behandelten Gruppe, im Vergleich zu –2,1 in der Placebogruppe. Dies entspricht einem Unterschied zu Placebo von –2,7 Tagen (95 %-KI: –3,4 bis –2,0) bzw. –3,2 Tagen (95 %-KI: –3,9 bis –2,5).

Die Studie zeigte auch, dass eine ≥ 50%ige Reduktion der MMD über die Wochen 1 – 12 bei 42 % der Teilnehmer in der mit VYEPTI 100 mg behandelten Gruppe und bei 50 % der Teilnehmer in der mit VYEPTI 300 mg behandelten Gruppe erreicht wurde, verglichen mit 13 % der Teilnehmer in der Placebogruppe. Eine ≥ 75%ige Reduktion der MMD über die Wochen 1 – 12 wurde bei 16 % der Teilnehmer in der mit VYEPTI 100 mg behandelten Gruppe und 19 % der Teilnehmer in der mit VYEPTI 300 mg behandelten Gruppe erreicht, verglichen mit 2 % der Teilnehmer in der Placebogruppe.

Die in dem placebokontrollierten Behandlungszeitraum nachgewiesene Wirksamkeit blieb während der Verlängerungsphase bis zu 72 Wochen aufrechterhalten.

Die Sicherheitsdaten stimmten mit dem Sicherheitsprofil von VYEPTI überein, wie in Abschnitt 4.8 beschrieben.

RELIEF: Beginn der Behandlung zur Migräneprophylaxe während eines Migräneanfalls

VYEPTI wurde in einer Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit (RELIEF) bei Patienten mit 4 bis 15 Migränetagen pro Monat (n = 480) untersucht. Die Patienten erhielten VYEPTI oder Placebo innerhalb von 1 – 6 Stunden nach Beginn eines mittelschweren bis schweren Migräneanfalls.

Die Studie belegt, dass die Behandlung mit VYEPTI, wenn sie während einer mittelschweren bis schweren Migräneattacke eingeleitet wird, im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die für eine Behandlung zur Migräneprophylaxe in Frage kommen, eine statistisch signifikant kürzere Zeitspanne bis zur Kopfschmerzfreiheit (p < 0,001; Medianzeit 4 Stunden vs. 9 Stunden) und bis zum Verschwinden des störendsten Symptoms (p < 0,001; Medianzeit 2 Stunden vs. 3 Stunden) zeigt. Auch war eine größere Anzahl von Migränepatienten, die mit VYEPTI behandelt wurden, nach 2 Stunden frei von Kopfschmerzen (24 % gegenüber 12 %) und frei von den störendsten Symptomen (56 % gegenüber 36 %) im Vergleich zu Placebo (p < 0,001). Und es benötigten weniger Patienten eine akute Notfallmedikation innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion mit VYEPTI im Vergleich zu Placebo (p < 0,001).

Die Sicherheitsdaten stimmten mit dem Sicherheitsprofil von VYEPTI überein, wie in Abschnitt 4.8 beschrieben.

PREVAIL: Langzeitstudie

VYEPTI 300 mg wurde bei 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-Tage-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 (Vc) 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 Literaturauswertung 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 (E 420)
L-Histidin
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
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.

Wird VYEPTI aus dem Kühlschrank entnommen, muss es bei Lagerung im Originalkarton bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) innerhalb von 2 Tagen verbraucht oder beseitigt werden. Wird es bei einer höheren Temperatur oder über einen längeren Zeitraum gelagert, muss es beseitigt werden.

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.

Nach dem Verdünnen muss die VYEPTI-Infusionslösung innerhalb von 8 Stunden infundiert 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.

VYEPTI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

VYEPTI ist in Packungsgrößen mit 1 oder 3 Durchstechflasche(n) zum einmaligen Gebrauch erhältlich.

VYEPTI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

VYEPTI ist in einer Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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- oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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 einer 100-mg-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 drei 100-mg-Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch oder 3,0 ml VYEPTI aus einer 300-mg-Durchstechflasche 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 visuellen Prüfung auf eventuelle Partikel und Verfärbungen zu unterziehen. 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 infundiert 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. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

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

11. VERKAUFSABGRENUZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lundbeck GmbH
Ericusspitze 2
20457 Hamburg
Tel.: + 49 40 23649-0
Telefax:+ 49 40 23649-255
e-mail: germany@lundbeck.com

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt