

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VYEPTI 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

VYEPTI 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

VYEPTI 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon met concentraat bevat 100 mg eptinezumab per ml.

VYEPTI 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon met concentraat bevat 300 mg eptinezumab per 3 ml.

Eptinezumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat geproduceerd is in *Pichia pastoris*-gistcellen.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 40,5 mg sorbitol per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Het concentraat voor oplossing voor infusie is helder tot enigszins opalescent, kleurloos tot bruingeel, met een pH van 5,5-6,1 en een osmolaliteit van 290-350 mOsm/kg.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

VYEPTI is geïndiceerd voor de profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling dient te worden gestart door een zorgprofessional met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van migraine. De infusie van VYEPTI dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van een zorgprofessional.

## Dosering

De aanbevolen dosis is 100 mg, eenmaal per 12 weken via intraveneuze infusie toegediend. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij een dosering van 300 mg, eenmaal per 12 weken via intraveneuze infusie toegediend (zie rubriek 5.1).

De noodzaak van dosisverhoging dient binnen 12 weken na het starten van de behandeling te worden beoordeeld. Wanneer de dosering wordt gewijzigd, dient de eerste dosis van het nieuwe schema te worden toegediend op de volgende geplande toedieningsdatum.

Het algehele voordeel en de voortzetting van behandeling dienen 6 maanden na het starten van de behandeling te worden beoordeeld. Alle verdere beslissingen over het voortzetten van de behandeling dienen per individuele patiënt te worden genomen.

## Speciale patiëntengroepen

### *Oudere patiënten (65 jaar en ouder)*

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van VYEPTI bij patiënten  $\geq 65$  jaar. Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten, aangezien de farmacokinetiek van eptinezumab niet beïnvloed werd door leeftijd.

### *Verminderde nierfunctie/verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie of een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van VYEPTI bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevante toepassing van VYEPTI bij kinderen jonger dan 6 jaar voor de profylaxe van migraine.

## Wijze van toediening

VYEPTI is uitsluitend bestemd voor intraveneus gebruik na verdunning.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Na verdunning dient u VYEPTI toe via een infuus gedurende ongeveer 30 minuten.

De behandelende zorgprofessional dient de patiënt tijdens en na de infusie volgens de normale klinische praktijk te observeren of te monitoren.

Dien VYEPTI niet als bolusinjectie toe.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende geneesmiddel goed geregistreerd worden.

## Patiënten met cardiovasculaire, neurologische of psychiatrische aandoeningen

Patiënten met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire aandoening (bv. hypertensie, ischemische hartziekte) werden uitgesloten van klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1). Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar over deze patiënten. Beperkte veiligheidsgegevens zijn beschikbaar over patiënten met cardiovasculaire risicofactoren zoals diabetes, aandoeningen van hart en vaatstelsel en hyperlipidemie.

Patiënten met een voorgeschiedenis van neurologische aandoeningen of patiënten met psychiatrische aandoeningen bij wie de aandoening niet onder controle was en/of die niet behandeld werden, werden uitgesloten van de klinische onderzoeken. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over deze patiënten.

## Ernstige overgevoeligheid

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn gemeld en kunnen zich binnen enkele minuten na de infusie ontwikkelen. De meeste overgevoeligheidsreacties traden tijdens de infusie op en waren niet ernstig (zie rubriek 4.8). Als een ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de toediening van VYEPTI onmiddellijk worden gestopt en moet gepaste therapie worden gestart. Als de overgevoeligheidsreactie niet ernstig is, is het aan de behandelende arts om de behandeling met VYEPTI al dan niet voort te zetten, daarbij rekening houdend met de baten-risicoverhouding voor de individuele patiënt.

## Hulpstoffen

VYEPTI bevat sorbitol (E420). Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Eptinezumab wordt niet gemetaboliseerd door cytochroom-P450-enzymen. Daarom worden interacties van eptinezumab met gelijktijdige geneesmiddelen die substraten, inductoren of inhibitoren van cytochroom-P450-enzymen zijn, onwaarschijnlijk geacht.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van eptinezumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek met eptinezumab duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Van humaan IgG is bekend dat het de placentabarière passeert; daarom kan eptinezumab worden overgedragen van de moeder op de zich ontwikkelende foetus.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van VYEPTI te vermijden tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van eptinezumab in de moedermelk, de effecten op met moedermelk gevoede zuigelingen of de effecten op de melkproductie. Van humaan IgG is bekend dat het in de moedermelk wordt uitgescheiden tijdens de eerste dagen na de geboorte, snel daarna afnemend tot lage concentraties; derhalve kan tijdens deze korte periode een risico voor met moedermelk gevoede zuigelingen niet worden uitgesloten. Daarna zou het gebruik van eptinezumab tijdens de periode van borstvoeding kunnen worden overwogen, doch uitsluitend indien dit klinisch nodig is.

## Vruchtbaarheid

Het effect van eptinezumab op de vruchtbaarheid bij de mens is niet beoordeeld. Uit dieronderzoek met eptinezumab kwam geen invloed op de vrouwelijke en mannelijke vruchtbaarheid naar voren (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

VYEPTI heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ruim 2 000 patiënten zijn met VYEPTI behandeld in klinische onderzoeken; van hen werden ongeveer 1 000 patiënten gedurende 48 weken blootgesteld (vier doses). De meest frequent optredende bijwerkingen waren nasofaryngitis en overgevoeligheid. De meeste overgevoeligheidsreacties traden tijdens de infusie op en waren niet ernstig. Infuusplaatsgerelateerde bijwerkingen traden niet vaak op en deden zich in vergelijkbare percentages voor bij VYEPTI- en placebopatiënten (< 2%), zonder een duidelijk verband met de VYEPTI-dosis. De meest frequent optredende infuusplaatsgerelateerde bijwerking was extravasatie op de infuusplaats, die optrad bij < 1% van de VYEPTI- en placebopatiënten.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring (tabel 1) zijn ingedeeld naar MedDRA-systeem-/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn geëvalueerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot <  $1/10$ ); soms ( $\geq 1/1\ 000$  tot <  $1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10\ 000$  tot <  $1/1\ 000$ ); zeer zelden (<  $1/10\ 000$ ).

**Tabel 1: Lijst van bijwerkingen**

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm bijwerking</b>	<b>Frequentie categorie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Vaak
Immuunsysteemaandoening en	Overgevoeligheidsreacties	Vaak
	Anafylactische reactie <sup>1</sup>	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Infusiegerelateerde reactie	Vaak
	Vermoeidheid	Vaak

<sup>1</sup> Niet gemeld in PROMISE 1 en PROMISE 2, maar wel gemeld in andere onderzoeken en in de postmarketingsetting.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Nasofaryngitis*

Ongeveer 8% van de patiënten behandeld met 300 mg, 6% van de patiënten behandeld met 100 mg en 6% van de patiënten behandeld met placebo in PROMISE 1 en PROMISE 2 ervoeren nasofaryngitis. Bij alle doseringen trad nasofaryngitis het vaakst op na de eerste dosis VYEPTI. De incidentie nam duidelijk af bij de volgende doses en bleef daarna redelijk stabiel.

### *Overgevoeligheids- en infusiegerelateerde reacties*

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn gemeld en kunnen zich binnen enkele minuten na de infusie ontwikkelen (zie rubriek 4.4). De gemelde anafylactische reacties omvatten onder andere symptomen zoals hypotensie en ademhalingsproblemen en hebben geleid tot stopzetting van VYEPTI. Andere overgevoeligheidsreacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, overmatig blozen, rash en pruritus, werden in PROMISE 1 en PROMISE 2 gemeld bij ongeveer 4% van de patiënten behandeld met 300 mg, 3% van de patiënten behandeld met 100 mg en 1% van de patiënten behandeld met placebo.

Andere symptomen gemeld in samenhang met infusie van eptinezumab omvatten ademhalingsymptomen (neusverstopping, rhinorroe, keelirritatie, hoesten, niezen, dyspnoea) en vermoeidheid (zie onder). De meeste van deze voorvallen waren niet ernstig en tijdelijk van aard.

### *Vermoeidheid*

Ongeveer 3% van de patiënten behandeld met eptinezumab en 2% van de patiënten behandeld met placebo in de placebogecontroleerde klinische onderzoeken ervaarden vermoeidheid. Vermoeidheid kwam het vaakst voor op de dag van de eerste infusie. Na de eerste week en bij de volgende infusies werd vermoeidheid in lagere incidenties gemeld en waren de incidenties vergelijkbaar met die van placebo.

### *Immunogeniciteit*

In de klinische onderzoeken PROMISE 1 (maximaal 56 weken) en PROMISE 2 (maximaal 32 weken) bedroeg de incidentie van anti-eptinezumab-antilichamen in beide onderzoeken 18% (105/579) en 20% (115/574) bij de patiënten die elke 12 weken respectievelijk 100 mg en 300 mg kregen. De incidentie van anti-eptinezumab-antilichamen piekte in beide onderzoeken in week 24 en vertoonde daarna een gestage afname, ook na daaropvolgende toedieningen elke 12 weken. De incidentie van neutraliserende antilichamen in beide onderzoeken bedroeg 8,3% (48/579) en 6,1% (35/574) voor de groepen die respectievelijk met 100 mg en 300 mg werden behandeld.

In het open-labelonderzoek PREVAIL (maximaal 96 weken behandeling met 300 mg VYEPTI elke 12 weken) ontwikkelde 18% (23/128) van de patiënten anti-eptinezumab-antilichamen met een totale incidentie van neutraliserende antilichamen van 7% (9/128). 5,3% van de patiënten was ADA-positief op week 48, 4% was ADA-positief op week 72 en alle patiënten, behalve één patiënt die niet langer beschikbaar was voor follow-up, waren ADA-negatief op week 104 (de laatste beoordeling in het onderzoek).

In de klinische onderzoeken bleken de plasmadalconcentraties van eptinezumab lager te zijn bij patiënten die anti-eptinezumab-antilichamen ontwikkelden. In de klinische onderzoeken waren geen aanwijzingen dat de ontwikkeling van anti-eptinezumab-antilichamen van invloed was op de werkzaamheid of veiligheid.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

### **Nederland**

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

Doses tot 1 000 mg zijn intraveneus aan mensen toegediend zonder tolerantieproblemen of klinisch significante bijwerkingen.

In geval van een overdosering dient de patiënt symptomatisch behandeld te worden en dienen zo nodig ondersteunende maatregelen genomen te worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, calcitonine-gen-gerelateerd peptide (CGRP)-antagonisten, ATC-code: N02CD05

#### Werkingsmechanisme

Eptinezumab is een recombinant gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1)-antilichaam dat bindt aan  $\alpha$ - en  $\beta$ -vormen van het humaan calcitonine-gen-gerelateerd peptide (CGRP)-ligand met een lage picomolaire affiniteit (respectievelijk 4 en 3 pM Kd). Eptinezumab voorkomt de activatie van de CGRP-receptoren en daarmee de daaruit voortvloeiende cascade van fysiologische gebeurtenissen die gekoppeld zijn aan de initiatie van migraineaanvallen.

Eptinezumab remt  $\alpha$ - en  $\beta$ -CGRP-gemedieerde neurogene inflammatie en vasodilatatie.

Eptinezumab is zeer selectief (factor > 100 000 t.o.v. de gerelateerde neuropeptiden amyline, calcitonine, adrenomedulline en intermedine).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

VYEPTI (eptinezumab) is in twee placebogecontroleerde kernonderzoeken geëvalueerd voor de preventieve behandeling van migraine: PROMISE 1 werd uitgevoerd bij patiënten met episodische migraine (n=888) en PROMISE 2 bij patiënten met chronische migraine (n=1 072). De geïncludeerde patiënten hadden een voorgeschiedenis van migraine (met en zonder aura) van ten minste 12 maanden, volgens de diagnostische criteria van de International Classification of Headache Disorders (ICHD-II of -III).

#### PROMISE 1: episodische migraine

PROMISE 1 was een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen om de werkzaamheid en veiligheid van VYEPTI te evalueren voor de preventieve behandeling van episodische migraine bij volwassenen. 665 patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met placebo (N=222), 100 mg eptinezumab (N=221) of 300 mg eptinezumab (N=222) elke 12 weken gedurende 48 weken (4 infusies). Episodische migraine was gedefinieerd als  $\geq 4$  en  $\leq 14$  hoofdpijndagen, waarvan ten minste 4 migrainedagen, in elke periode van 28 dagen in de 3 maanden voorafgaand aan de screening en bevestigd tijdens de baselineperiode. De patiënten mochten tijdens het onderzoek gelijktijdige acute medicatie tegen migraine of hoofdpijn gebruiken, waaronder migrainespecifieke medicatie (bv. triptanen, ergotaminederivaten). Regelmatig gebruik (meer dan 7 dagen per maand) van andere behandelingen voor de preventie van migraine was niet toegestaan.

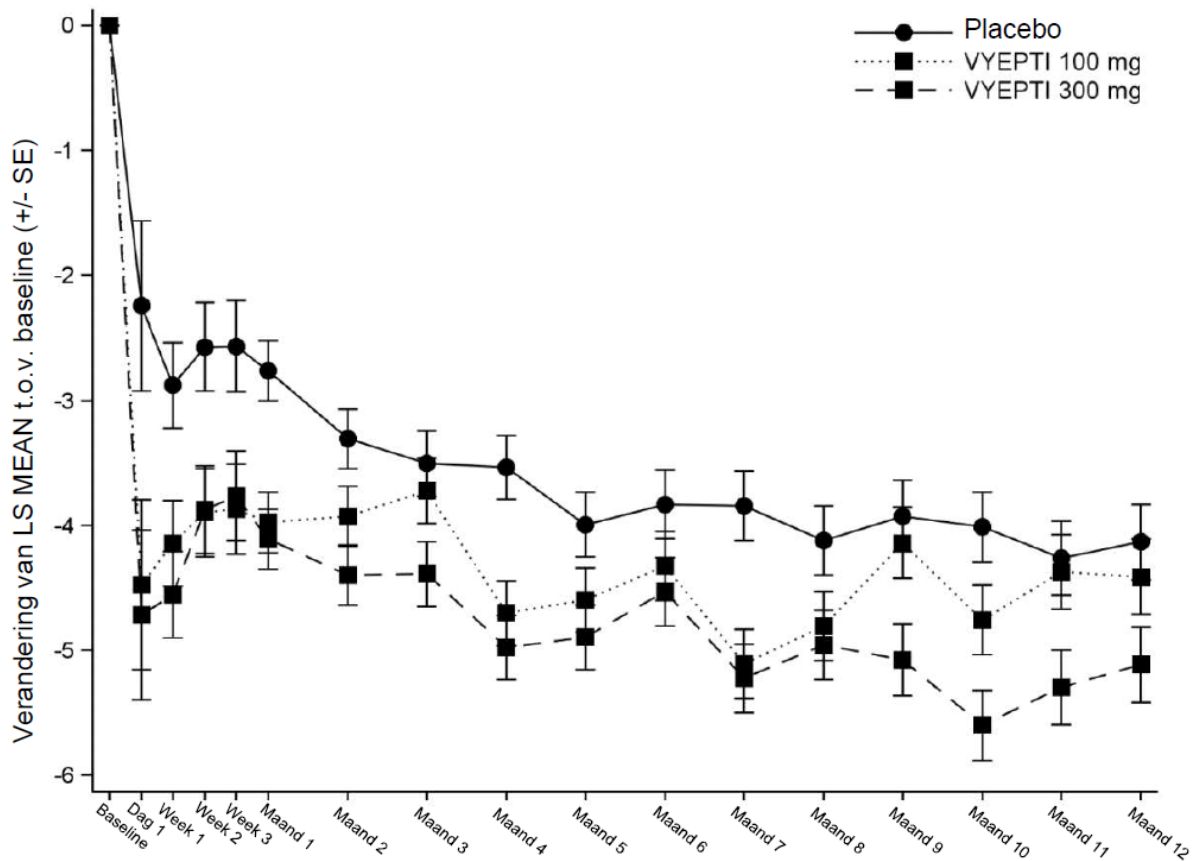
Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering ten opzichte van baseline in het gemiddelde aantal maandelijks migrainedagen (monthly migraine days, MMD) in week 1-12. De belangrijkste secundaire eindpunten waren: het  $\geq 50\%$ - en het  $\geq 75\%$ -migraine-responderpercentage, gedefinieerd als het percentage patiënten dat ten minste de gespecificeerde percentuele afname van migrainedagen gedurende week 1-12 bereikte; het  $\geq 75\%$ -migraine-responderpercentage gedurende week 1-4; en het percentage patiënten met een migraine op de dag na de eerste toediening (dag 1).

De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 40 jaar (spreiding: 18 tot 71 jaar), 84% was vrouw en 84% was wit. Het gemiddelde aantal migrainedagen per maand op baseline was 8,6 en het percentage

patiënten met een migraine op een willekeurige dag was 31%; beide percentages waren vergelijkbaar in de behandelingsgroepen.

Bij beide doses werd vanaf de eerste dag na toediening een afname van het gemiddelde aantal maandelijkse migrainedagen ten opzichte van placebo waargenomen.

**Afbeelding 1 Gemiddelde veranderingen in maandelijkse migrainedagen ten opzichte van baseline in PROMISE 1**



LS = least square; VYEPTI = eptinezumab

Op elk tijdstip werd gebruikgemaakt van een ANCOVA, met behandeling en profylactisch medicatiegebruik als factoren en migrainedagen op baseline als continue covariaat, om de gemiddelde verandering ten opzichte van de baselinewaarde te schatten.

**Tabel 2: Resultaten voor de primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten in PROMISE 1 (episodische migraine)**

	VYEPTI 100 mg N=221	VYEPTI 300 mg N=222	Placebo N=222
<b>Maandelijksse migrainedagen (MMD) – Week 1-12</b>			
Baseline	8,7	8,6	8,4
Gemiddelde verandering	-3,9	-4,3	-3,2
Vershil t.o.v. placebo	-0,7	-1,1	
BI <sub>95%</sub>	(-1,3; -0,1)	(-1,7; -0,5)	
<i>p</i> -waarde t.o.v. placebo	0,0182	0,0001	
<b>≥ 75%-MMD-responders – Week 1-4</b>			
Responders	30,8%	31,5%	20,3%
Vershil t.o.v. placebo	10,5%	11,3%	
<i>p</i> -waarde t.o.v. placebo	0,0112	0,0066	
<b>≥ 75%-MMD-responders – Week 1-12</b>			
Responders	22,2%	29,7%	16,2%
Vershil t.o.v. placebo	6,0%	13,5%	
<i>p</i> -waarde t.o.v. placebo	0,1126	0,0007	
<b>≥ 50%-MMD-responders – Week 1-12</b>			
Responders	49,8%	56,3%	37,4%
Vershil t.o.v. placebo	12,4%	18,9%	
<i>p</i> -waarde t.o.v. placebo	0,0085	0,0001	

PROMISE 2: chronische migraine

PROMISE 2 was een dubbelblind, placebogecontroleerd wereldwijd onderzoek met parallele groepen om de werkzaamheid en veiligheid van VYEPTI te evalueren voor de preventieve behandeling van chronische migraine bij volwassenen. In totaal werden 1 072 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met placebo (N=366), 100 mg eptinezumab (N=356) of 300 mg eptinezumab (N=350) elke 12 weken gedurende 24 weken (2 infusies). Chronische migraine was gedefinieerd als  $\geq 15$  tot  $\leq 26$  hoofdpijndagen, waarvan  $\geq 8$  werden beoordeeld als migrainedagen, in de 3 maanden voorafgaand aan de screening en bevestigd tijdens de screeningperiode van 28 dagen. Tijdens het onderzoek mochten patiënten acute of preventieve medicatie tegen migraine of hoofdpijn gebruiken volgens een vastgesteld stabiel schema (behalve onabotulinumtoxine A).

Geïnccludeerd in de onderzoekspopulatie werden in totaal 431 patiënten (40%) met een tijdens de screeningperiode bevestigde dubbele diagnose van chronische migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn (geassocieerd met overgebruik van triptanen, ergotamine of combinatie-analgetica  $> 10$  dagen/maand, of paracetamol, acetylsalicylzuur, of niet-steroidale ontstekingsremmende middelen  $\geq 15$  dagen/maand).

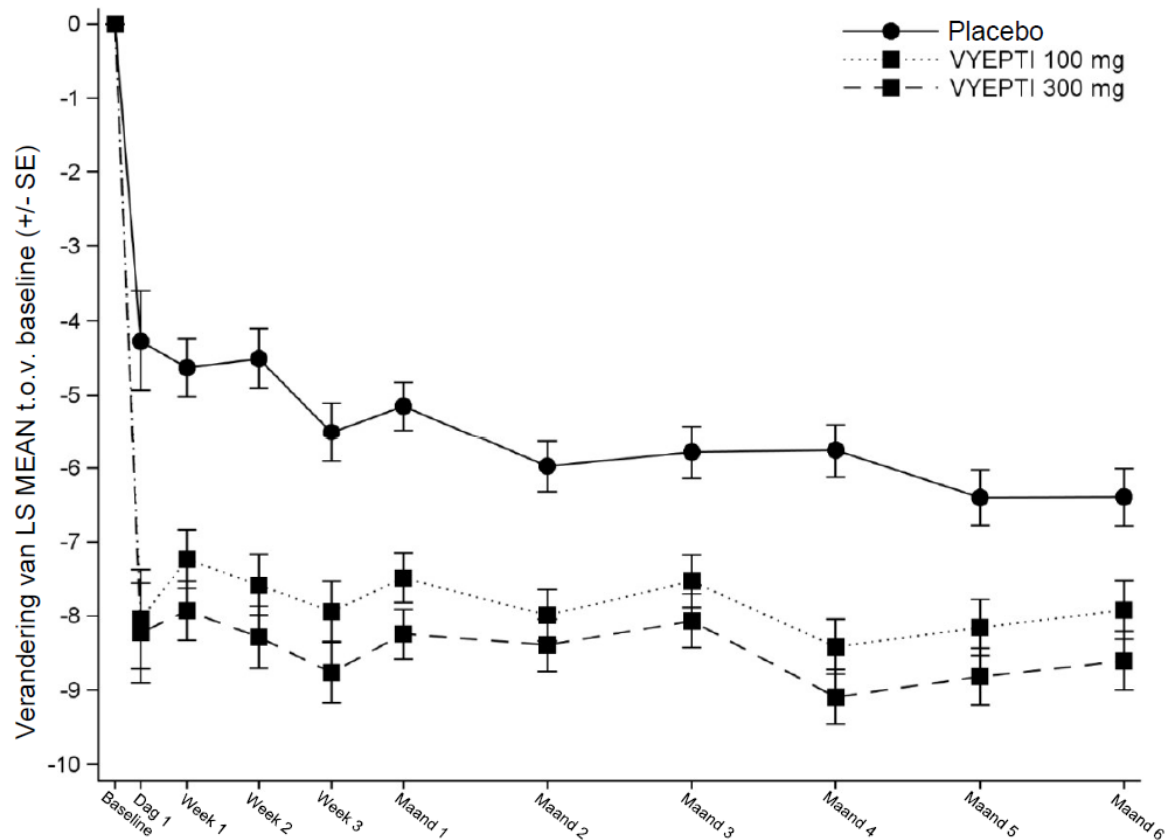
Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering ten opzichte van baseline in gemiddelde MMD in week 1-12. De belangrijkste secundaire eindpunten waren: het  $\geq 50\%$ - en het  $\geq 75\%$ -migraine-responderpercentage gedefinieerd als het percentage patiënten dat de gespecificeerde percentuele afname van migrainedagen gedurende week 1-12 bereikte; het  $\geq 75\%$ -migraine-responderpercentage gedurende week 1-4; het percentage patiënten met een migraine op de dag na toediening; de afname in prevalentie van migraine vanaf baseline tot en met week 4; de verandering ten opzichte van baseline in de totaalscore voor de Headache Impact Test (HIT-6) op week 12 (alleen de dosis van 300 mg); en de verandering vanaf baseline in gemiddeld aantal acute maandelijksse migrainemedicatie-dagen gedurende week 1-12 (alleen de dosis van 300 mg). De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 41 jaar (spreiding: 18 tot 65 jaar), 88% was vrouw en 91% was wit. Eenenviertig procent van de patiënten nam gelijktijdige preventieve medicatie tegen migraine. Het gemiddelde aantal migrainedagen per maand op baseline was 16,1 en het percentage



patiënten met een migraine op een willekeurige dag was 57,6%; beide percentages waren vergelijkbaar in de behandelingsgroepen.

Bij beide doses werd vanaf de eerste dag na toediening een afname van het gemiddelde aantal maandelijkse migrainedagen ten opzichte van placebo waargenomen.

**Afbeelding 2: Gemiddelde veranderingen in maandelijkse migrainedagen ten opzichte van baseline in PROMISE 2**



LS = least square; VYEPTI = eptinezumab

Op elk tijdstip werd gebruikgemaakt van een ANCOVA, met behandeling als factor en migrainedagen op baseline als continue covariaat, om de gemiddelde verandering ten opzichte van de baselinewaarde te schatten.

**Tabel 3: Resultaten voor de primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten in PROMISE 2 (chronische migraine)**

	<b>VYEPTI 100 mg N=356</b>	<b>VYEPTI 300 mg N=350</b>	<b>Placebo N=366</b>
<b>Maandelijkse migrainedagen (MMD) – Week 1-12</b>			
Baseline	16,1	16,1	16,2
Gemiddelde verandering	-7,7	-8,2	-5,6
Vershil t.o.v. placebo	-2,0	-2,6	
BI <sub>95%</sub>	(-2,9; -1,2)	(-3,5; -1,7)	
<i>p</i> -waarde t.o.v. placebo	< 0,0001	< 0,0001	
<b>≥ 75%-MMD-responders – Week 1-4</b>			
Responders	30,9%	36,9%	15,6%
Vershil t.o.v. placebo	15,3%	21,3%	
<i>p</i> -waarde t.o.v. placebo	< 0,0001	< 0,0001	
<b>≥ 75%-MMD-responders – Week 1-12</b>			
Responders	26,7%	33,1%	15,0%
Vershil t.o.v. placebo	11,7%	18,1%	
<i>p</i> -waarde t.o.v. placebo	0,0001	< 0,0001	
<b>≥ 50%-MMD-responders – Week 1-12</b>			
Responders	57,6%	61,4%	39,3%
Vershil t.o.v. placebo	18,2%	22,1%	
<i>p</i> -waarde t.o.v. placebo	< 0,0001	< 0,0001	
<b>HIT-6-score – Week 12<sup>a</sup></b>			
Baseline	65,0	65,1	64,8
Gemiddelde verandering	-6,2	-7,3	-4,5
Vershil t.o.v. placebo	-1,7	-2,9	
BI <sub>95%</sub>	(-2,8; -0,7)	(-3,9; -1,8)	
<i>p</i> -waarde t.o.v. placebo	0,0010	< 0,0001	
<b>Dagen per maand met gebruik van acute medicatie – Week 1-12<sup>a,b</sup></b>			
Baseline	6,6	6,7	6,2
Gemiddelde verandering	-3,3	-3,5	-1,9
Vershil t.o.v. placebo	-1,2	-1,4	
BI <sub>95%</sub>	(-1,7; -0,7)	(-1,9; -0,9)	
<i>p</i> -waarde t.o.v. placebo	< 0,0001	< 0,0001	

<sup>a</sup> Het eindpunt voor de 100 mg-dosis was geen vooraf gespecificeerd belangrijk secundair eindpunt.

<sup>b</sup> Een baselinewaarde was het gemiddelde over de 28 dagen durende screeningperiode voorafgaand aan het krijgen van de behandeling

#### *Patiënten gediagnosticeerd met medicatieovergebruikshoofdpijn*

Bij de 431 (40%) patiënten gediagnosticeerd met medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) in PROMISE 2 bedroeg de gemiddelde verandering in MMD t.o.v. baseline (week 1-12) voor VYEPTI 100 mg -8,4 dagen, voor VYEPTI 300 mg -8,6 dagen en voor placebo -5,4 dagen (gemiddeld verschil t.o.v. placebo van -3,0 dagen en -3,2 dagen voor respectievelijk 100 mg en 300 mg).

## PREVAIL: langetermijnonderzoek

Gedurende maximaal 96 weken werd VYEPTI 300 mg elke 12 weken via i.v.-infusie toegediend bij 128 patiënten met chronische migraine. De primaire doelstelling was het evalueren van de langetermijnveiligheid na herhaalde doses VYEPTI. Tot de secundaire doelstellingen behoorden het karakteriseren van de PK- en immunogeniciteitsprofielen voor VYEPTI (rubriek 4.8) en het evalueren van het therapeutisch effect van VYEPTI op verschillende door patiënten gerapporteerde uitkomsten met betrekking tot migraine en kwaliteit van leven, inclusief de Headache Impact Test (HIT-6). De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 41,5 jaar (spreiding: 18 tot 65 jaar), 85% was vrouw, 95% was wit en 36% nam gelijktijdige preventieve medicatie tegen migraine. Het gemiddelde aantal migrainedagen per periode van 28 dagen in de 3 maanden voorafgaand aan de screening was 14,1 dagen. In totaal voltooiden 100 patiënten (78,1%) het onderzoek (week 104). Bij baseline was de impact op de patiënten ernstig, met een gemiddelde totaalscore voor HIT-6 van 65. De gemiddelde verandering t.o.v. baseline tot en met week 104 was -9,7 ( $p < 0,0001$ ). Het veiligheidsprofiel kwam overeen met de veiligheidsprofielen waargenomen in de gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken, en een aanhoudend effect op patiëntrelevante uitkomsten werd waargenomen gedurende een periode tot 96 weken.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met VYEPTI in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventieve behandeling van migraine (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Aangezien VYEPTI intraveneus wordt toegediend, is het 100% biologisch beschikbaar. Eptinezumab vertoont een lineaire farmacokinetiek en de blootstelling stijgt proportioneel met doses vanaf 10 tot 1 000 mg. Bij een toedieningsschema van eenmaal per 12 weken wordt de steady-state bereikt na de eerste dosis. De mediane tijd tot maximumconcentratie ( $C_{max}$ ) bedraagt 30 minuten (eind van infusie) en de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 27 dagen. De gemiddelde accumulatieverhouding op basis van  $C_{max}$  en  $AUC_{0-tau}$  zijn respectievelijk 1,08 en 1,15.

### Absorptie

VYEPTI wordt toegediend via intraveneuze infusie, omzeilt aldus extravasculaire absorptie en is 100% biologisch beschikbaar. De mediane tijd tot piekconcentratie werd bereikt aan het eind van de infusie (30 minuten).

### Distributie

Het centraal distributievolume ( $V_c$ ) van eptinezumab was ongeveer 3,7 liter.

### Biotransformatie

Eptinezumab wordt naar verwachting door proteolytische enzymen afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren.

### Eliminatie

De schijnbare klaring van eptinezumab was 0,15 l/dag en de terminale eliminatiehalfwaardetijd was ongeveer 27 dagen.

## Speciale patiëntengroepen

In een farmacokinetische populatieanalyse onder 2 123 proefpersonen werd verkennend onderzoek gedaan naar het effect van leeftijd, geslacht, etnische afkomst en lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van eptinezumab. Ten opzichte van een 70 kg wegende proefpersoon was de steady-state-blootstelling van eptinezumab bij een 190 kg wegende proefpersoon tot 52% lager, terwijl dit tot 50% hoger zou zijn bij een proefpersoon met een lichaamsgewicht van 39 kg. Op basis van de blootstelling-respons-evaluatie had lichaamsgewicht echter geen effect op de klinische werkzaamheid. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van lichaamsgewicht. Op basis van populatiefarmacokinetiek werd de farmacokinetiek van eptinezumab niet beïnvloed door leeftijd (18-71), geslacht of ras. Daarom is geen dosisaanpassing nodig.

## Verminderde nier- of leverfunctie

Er is geen specifiek onderzoek naar lever- of nierfunctiestoornissen uitgevoerd om de effecten van verminderde lever- of nierfunctie op de farmacokinetiek van eptinezumab te beoordelen. Farmacokinetische populatieanalyses van geïntegreerde gegevens afkomstig uit klinisch onderzoek met VYEPTI brachten bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie geen verschillen aan het licht die een dosisaanpassing zouden vereisen. Er zijn geen gegevens over patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie beschikbaar.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, juveniele toxiciteit of reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## Genotoxiciteit en carcinogenese

Aangezien het onwaarschijnlijk is dat eptinezumab rechtstreeks interactie met DNA of ander chromosomaal materiaal heeft, werden evaluaties in verband met potentiële genotoxiciteit niet noodzakelijk geacht en niet uitgevoerd.

Aangezien bij uitgebreide evaluatie van de literatuur over de remming van CGRP geen risico van carcinogeniciteit is vastgesteld, en aangezien in langetermijnonderzoek met apen geen eptinezumab-gerelateerde proliferatieve bevindingen zijn waargenomen, werd onderzoek naar carcinogeniciteit niet noodzakelijk geacht en niet uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sorbitol (E420)  
L-histidine  
L-histidinehydrochloridemonohydraat  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Based on PI REG\_00193816 Version 8.0

Na verdunning moet de VYEPTI oplossing voor infusie (VYEPTI en 0,9% natriumchloride voor injectie) binnen 8 uur worden geïnfundeerdeerd (zie rubriek 6.6).

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren en niet schudden.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Als het uit de koelkast is gehaald, moet VYEPTI binnen 2 dagen worden gebruikt als het in de oorspronkelijke verpakking bij kamertemperatuur (tot 25 °C) wordt bewaard, of worden weggegooid. Als het bij een hogere temperatuur of gedurende een langere periode is bewaard, moet het worden weggegooid.

Na verdunning kan de VYEPTI oplossing voor infusie (VYEPTI en 0,9% natriumchloride voor injectie) worden bewaard bij kamertemperatuur (beneden 25 °C) of in de koelkast bij 2 °C - 8 °C.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Type I glazen injectieflacon van 4 ml, met een stop van chloorbutylrubber. De stop van de injectieflacon is vervaardigd zonder natuurrubberlatex.

VYEPTI 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

VYEPTI is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 1 en 3 flacon(s) voor eenmalig gebruik.

VYEPTI 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

VYEPTI is verkrijgbaar in een verpakkingsgrootte van 1 flacon voor eenmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het geneesmiddel moet voorafgaand aan toediening worden verdund. De verdunning moet door een zorgprofessional worden bereid met een aseptische techniek teneinde de steriliteit van de bereide oplossing voor infusie te waarborgen.

Het geneesmiddel bevat geen conserveermiddel en is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik; al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden afgevoerd.

Voorafgaand aan verdunning moet het geneesmiddel (het concentraat in de injectieflacons) visueel worden geïnspecteerd; gebruik het concentraat niet als het zichtbare deeltjes bevat of troebel of verkleurd is (anders dan helder tot enigszins opalescent, kleurloos tot bruingeel).

Voor de dosis van zowel 100 mg als 300 mg geldt dat een 100 ml-zak natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie moet worden gebruikt om de VYEPTI oplossing voor infusie te bereiden zoals hieronder beschreven. Er mogen geen andere intraveneuze verdunningsmiddelen of volumes worden gebruikt voor het bereiden van de VYEPTI oplossing voor infusie.

Keer de VYEPTI oplossing voor infusie voorzichtig om zodat deze volledig wordt gemengd. Niet schudden.

Na verdunning moet de VYEPTI oplossing voor infusie binnen 8 uur worden geïnfundeerdeerd. Tijdens deze periode kan de VYEPTI oplossing voor infusie worden bewaard bij kamertemperatuur (beneden

25 °C) of in de koelkast bij 2 °C - 8 °C. Als de VYEPTI oplossing voor infusie wordt bewaard bij 2 °C - 8 °C, moet u de oplossing voorafgaand aan de infusie laten opwarmen tot kamertemperatuur. NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

#### VYEPTI 100 mg-dosis

Om de VYEPTI oplossing voor infusie te bereiden, trekt u met een steriele naald en injectiespuit 1,0 ml VYEPTI op uit één injectieflacon van 100 mg voor eenmalig gebruik. Injecteer de inhoud van 1,0 ml (100 mg) in een 100 ml-zak 0,9% natriumchloride voor injectie.

#### VYEPTI 300 mg-dosis

Om de VYEPTI oplossing voor infusie te bereiden, trekt u met een steriele naald en injectiespuit 1,0 ml VYEPTI op uit 3 injectieflacons van 100 mg voor eenmalig gebruik of 3,0 ml VYEPTI op uit één injectieflacon van 300 mg voor eenmalig gebruik. Injecteer de resulterende inhoud van 3,0 ml (300 mg) in een 100 ml-zak 0,9% natriumchloride voor injectie.

#### Instructies voor het toedienen van een infuus

Parenterale geneesmiddelen moeten, voordat ze worden toegediend, visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring, voor zover de oplossing en de verpakking dat toelaten. Niet gebruiken indien de vloeistof zichtbare deeltjes bevat of troebel of verkleurd is.

Infundeer de dosis VYEPTI 100 mg of VYEPTI 300 mg zoals voorgeschreven, na verdunning van de inhoud van de injectieflacon in een 100 ml-zak 0,9% natriumchloride voor injectie, gedurende ongeveer 30 minuten. Gebruik een intraveneuze infusieset met een inline of add-on filter van 0,2 of 0,22 µm. Spoel na voltooiing van de infusie de lijn door met 20 ml 0,9% natriumchloride voor injectie.

Dien VYEPTI niet als bolusinjectie toe.

Er mogen geen andere geneesmiddelen via de infusieset worden toegediend of met VYEPTI worden gemengd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Denemarken

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 januari 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

12/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>