

▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto. Per indicazioni a proposito della segnalazione di effetti collaterali, cfr. la rubrica «Effetti indesiderati».

VYEPTI®

Composizione

Principi attivi

Eptinezumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato prodotto da cellule di lievito *Pichia pastoris*.

Sostanze ausiliarie

L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, 40,5 mg di sorbitolo (E420) e acqua per preparazioni iniettabili.

Forma di somministrazione e quantità di principio attivo per unità

Concentrato per soluzione per infusione (e.v.)

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 100 mg di eptinezumab (100 mg/ml).

Indicazioni/possibilità d'impiego

Trattamento profilattico dell'emicrania negli adulti, se indicato.

Posologia/impiego

La terapia deve essere iniziata e monitorata da un medico con esperienza nel trattamento dell'emicrania.

Come con altri trattamenti per infusione, il trattamento con Vyepti deve essere monitorato da operatori sanitari.

La dose raccomandata è di 100 mg e viene somministrata mediante infusione endovenosa ogni 12 settimane. Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose di 300 mg somministrata per infusione endovenosa ogni 12 settimane (vedere «Proprietà/effetti»).

In assenza di risposta alla terapia, o al più tardi dopo 12 mesi, ai fini della prosecuzione della terapia deve essere effettuata una rivalutazione. I dati sulla sicurezza e l'efficacia oltre i 12 mesi sono limitati.

Somministrazione ritardata della dose

In caso di dimenticanza di una somministrazione, somministrare la dose successiva il più presto possibile, quindi proseguire con il programma di somministrazione trimestrale.

Modo di somministrazione

Eptinezumab è destinato all'infusione endovenosa e deve essere utilizzato solo dopo la diluizione. Per le istruzioni su come diluire il medicamento prima della somministrazione vedere «Altre indicazioni».

Istruzioni posologiche speciali

Pazienti anziani (oltre 65 anni di età)

Sono disponibili dati limitati sull'uso in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Poiché la farmacocinetica di Vyepti non è stata influenzata dall'età, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Pazienti con disturbi della funzionalità renale/epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale o epatica da lieve a moderata (cfr. «Cinetica di gruppi di pazienti speciali»).

I pazienti con grave disfunzione renale/epatica non sono stati studiati.

Pazienti pediatrici (età inferiore a 18 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Vyepti nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono ancora state stabilite. Attualmente non vi sono dati disponibili. Vyepti non deve quindi essere utilizzato in questa fascia di età.

Tracciabilità

Al fine di garantire la tracciabilità dei medicinali di produzione biotecnologica, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere documentati a ogni trattamento.

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo eptinezumab o a una delle sostanze ausiliarie secondo la composizione.

Avvertenze e misure precauzionali

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi, incluse reazioni anafilattiche, che possono svilupparsi entro pochi minuti dall'infusione. La maggior parte delle reazioni di ipersensibilità si sono

verificate durante l'infusione e non sono risultate gravi (cfr. «Effetti indesiderati»). Se si verifica una grave reazione di ipersensibilità, la somministrazione di Vyepti deve essere interrotta e deve essere istituita una terapia appropriata.

Non sono disponibili dati sulla riesposizione a eptinezumab a seguito di reazioni di ipersensibilità (lievi), che potrebbero essere più gravi se il trattamento viene ripetuto.

Rischio cardiovascolare

I pazienti con una storia di malattia cardiovascolare sono stati esclusi dagli studi clinici (cfr. «Proprietà/effetti, efficacia clinica»). Per questi pazienti non sono disponibili dati sulla sicurezza.

Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia di Vyepti nei bambini e negli adolescenti non sono state dimostrate. Vyepti non deve quindi essere utilizzato in questa fascia di età.

Sorbitolo

Questo medicamento contiene 40,5 mg di sorbitolo per flaconcino che corrisponde a 40,5 mg/ml. L'effetto additivo dei medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) assunti simultaneamente e l'assunzione di sorbitolo (o fruttosio) attraverso la dieta devono essere presi in considerazione. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono ricevere questo medicamento a meno che non sia strettamente necessario.

Prima di usare di questo medicamento, è necessario eseguire un'anamnesi dettagliata in ciascun paziente per quanto riguarda i sintomi dell'HFI.

Interazioni

Interazioni farmacocinetiche

Eptinezumab non è metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450. Le interazioni di eptinezumab con medicinali concomitanti che sono substrati, induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450 sono pertanto considerate improbabili.

In volontari sani, la somministrazione concomitante di una singola dose di 300 mg di eptinezumab sotto forma di infusione endovenosa (per una durata di 1 ora \pm 15 minuti) e una singola dose sottocutanea di 6 mg di sumatriptan non ha portato a un'alterazione della farmacocinetica di eptinezumab o sumatriptan.

Le interazioni con altri medicinali non sono state studiate.

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

Vi è una quantità molto limitata di dati sull'uso di eptinezumab nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali con eptinezumab non hanno mostrato effetti avversi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva (cfr. «Dati preclinici»). Le IgG umane sono note per la capacità di attraversare la barriera placentare; eptinezumab può quindi essere trasferito dalla madre al feto in via di sviluppo. Vyepti non deve essere usato in donne in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla presenza di eptinezumab nel latte materno, riguardo gli effetti sul bambino allattato al seno o circa gli effetti sulla lattazione. Le IgG umane sono note per essere escrete nel latte materno; eptinezumab può quindi essere trasferito dalla madre al bambino allattato al seno. Pertanto, è opportuno decidere se svezzare o interrompere Vyepti, soppesando il potenziale beneficio di Vyepti per la madre contro il potenziale beneficio dell'allattamento al seno.

Fertilità

Gli effetti di eptinezumab sulla fertilità negli esseri umani non sono stati studiati. Gli studi sugli animali con eptinezumab non hanno mostrato effetti sulla fertilità (cfr. «Dati preclinici»).

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono stati condotti studi corrispondenti. Tuttavia, sulla base dei dati disponibili, si prevede che Vyepti non abbia alcun effetto o abbia un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine.

Effetti indesiderati

Negli studi clinici, più di 2000 pazienti (più di 1600 anni-paziente) sono stati trattati con eptinezumab. Di questi, circa 1500 pazienti hanno ricevuto 100 mg o 300 mg. Tra tutte le dosi, 1872 pazienti sono stati trattati per un minimo di 24 settimane (due dosi), 991 pazienti per 48 settimane (quattro dosi) e 101 pazienti fino a due anni (otto dosi).

Gli effetti indesiderati più comuni negli studi controllati con placebo (PROMISE 1 e PROMISE 2) per il trattamento preventivo dell'emicrania erano nasofaringite e ipersensibilità (cfr. sotto). La maggior parte delle reazioni di ipersensibilità si è verificata durante l'infusione (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. La frequenza è stata valutata utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Infezioni ed infestazioni

Comune: Nasofaringite

Disturbi del sistema immunitario

Comune: Reazioni di ipersensibilità come angioedema, orticaria, arrossamento del viso, rash e prurito.

Non comune: Reazione anafilattica

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Reazione correlata all'infusione

Non comune: Stravasamento al sito di infusione

Patologie gastrointestinali

Non comune: Stitichezza

Descrizione degli effetti indesiderati specifici e informazioni supplementari

Reazioni di ipersensibilità e reazioni correlate all'infusione

Sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, che possono svilupparsi entro pochi minuti dall'infusione. (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»). Le reazioni anafilattiche segnalate includevano sintomi di ipotensione e distress respiratorio e hanno portato alla sospensione di Vyepti. Altre reazioni di ipersensibilità, tra cui angioedema, orticaria, vampate di calore, rash e prurito, sono state riferite in circa il 4% dei pazienti trattati con 300 mg e nel 3% dei pazienti trattati con 100 mg in PROMISE 1 e PROMISE 2.

Altri sintomi che sono stati riportati con l'infusione di eptinezumab sono sintomi respiratori (congestione nasale, rinorrea, irritazione della gola, tosse, starnuti, dispnea) e affaticamento. La maggior parte di questi eventi era di natura non grave e transitoria.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, vi è un potenziale di immunogenicità. La rilevazione della formazione di anticorpi dipende in larga misura dalla sensibilità e dalla specificità del test. Inoltre, la frequenza osservata di positività per gli anticorpi (compresi gli anticorpi neutralizzanti) in un test può essere influenzata da diversi fattori, quali la metodologia del test, la manipolazione del campione, i

tempi di raccolta del campione, i medicinali concomitanti e la malattia di base. Per questi motivi, il confronto dell'incidenza degli anticorpi contro eptinezumab negli studi descritti di seguito con l'incidenza degli anticorpi in altri studi o contro altri prodotti può essere fuorviante.

Negli studi pivotal controllati con placebo PROMISE 1 (fino a 56 settimane) e PROMISE 2 (fino a 32 settimane), l'incidenza degli anticorpi contro eptinezumab nei pazienti che ricevevano una dose di 100 mg e 300 mg ogni 12 settimane era rispettivamente del 18% (105/579) e del 20% (115/574), in entrambi gli studi. In entrambi gli studi, l'incidenza degli anticorpi contro eptinezumab ha raggiunto il picco alla settimana 24. L'incidenza di anticorpi con potenziale neutralizzante è stata dell'8,3% (48/579) e del 6,1% (35/574) per i gruppi di trattamento da 100 mg e 300 mg, rispettivamente, in entrambi gli studi.

In uno studio in aperto di 84 settimane che prevedeva il trattamento con 300 mg di eptinezumab ogni 12 settimane, gli anticorpi anti-eptinezumab si sono sviluppati nel 18% (23/128) dei pazienti, con un'incidenza complessiva di anticorpi neutralizzanti del 7% (9/128).

Sebbene i risultati degli studi non abbiano mostrato una chiara evidenza di un'influenza nello sviluppo di anticorpi anti-eptinezumab, compresi gli anticorpi neutralizzanti sui profili di sicurezza ed efficacia di Vyepti, i dati disponibili sono troppo limitati per trarre conclusioni definitive.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicinale è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicinale. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Non sono stati riportati casi di una posologia eccessiva di Vyepti. Nell'uomo, dosi fino a 1000 mg sono state somministrate per via endovenosa senza problemi di tollerabilità o effetti collaterali clinicamente rilevanti.

In caso di posologia eccessiva, deve essere avviato il trattamento sintomatico e se necessario devono essere istituite misure di supporto.

Proprietà/effetti

Codice ATC

N02CD05

Meccanismo d'azione

L'eptinezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di immunoglobulina G1 (IgG1) che si lega con una bassa affinità picomolare ($KD = 4$ e 3 pM, rispettivamente) alla forma α e β del ligando umano CGRP (calcitonin gene-related peptide), inibendone l'attività biologica.

Elevati livelli ematici di CGRP sono stati associati ad attacchi di emicrania. Inoltre, le infusioni di CGRP possono scatenare attacchi simili all'emicrania in pazienti con una storia pregressa di emicrania.

L'esatto meccanismo d'azione di eptinezumab nel prevenire gli attacchi di emicrania non è noto. Si pensa che la prevenzione dell'emicrania sia mediata in parte dalla modulazione della nocicezione nel sistema trigemino.

Farmacodinamica

Eptinezumab è altamente selettivo e non si lega a nessuno dei neuropeptidi correlati amilina, calcitonina, adrenomedullina e intermedina.

Efficacia clinica

Vyepti è stato studiato nell'ambito di due studi pivotal controllati con placebo per il trattamento preventivo dell'emicrania: PROMISE 1 è stato condotto in pazienti con emicrania episodica ($n=888$), PROMISE 2 in pazienti con emicrania cronica ($n=1072$). L'emicrania episodica è stata definita in PROMISE 1 come ≤ 14 giorni di cefalea, compresi 4 giorni di emicrania, in ogni periodo di 28 giorni nei 3 mesi precedenti lo screening. L'emicrania cronica è stata definita in PROMISE 2 come ≥ 15 a ≤ 26 giorni di cefalea, di cui ≥ 8 erano stati valutati come giorni di emicrania. Vyepti è stato somministrato per infusione endovenosa ogni 12 settimane in entrambi gli studi.

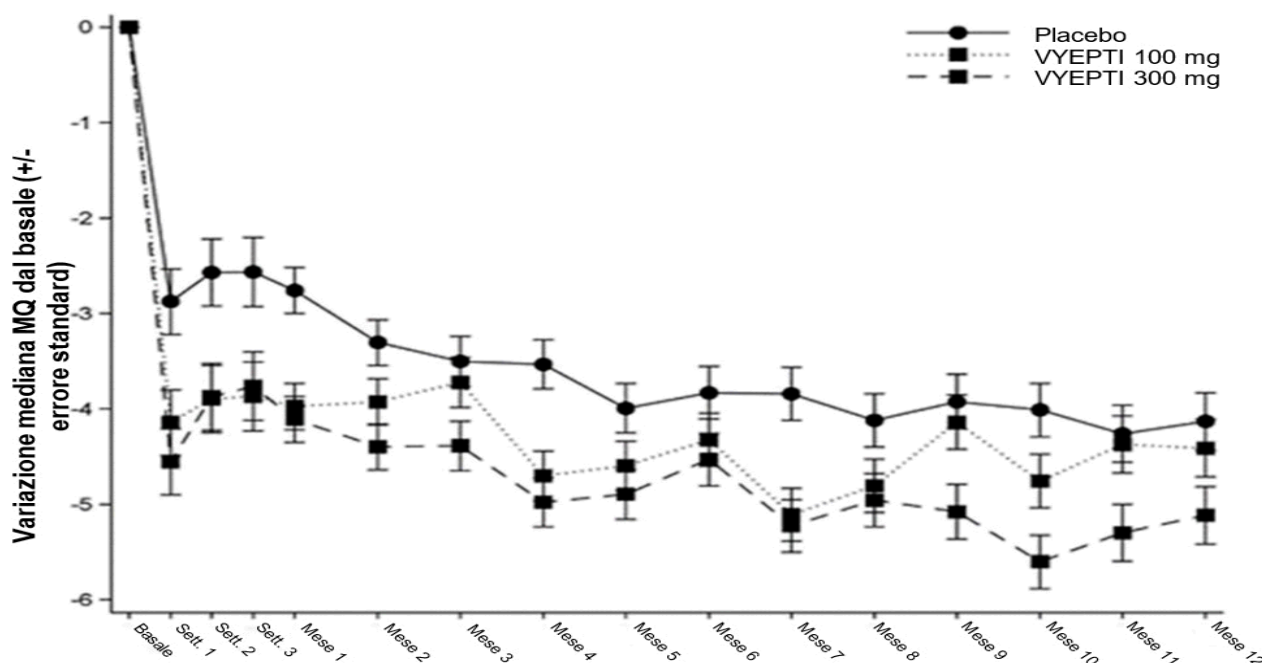
PROMISE 1: emicrania episodica

PROMISE 1 era uno studio globale, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di Vyepti per il trattamento preventivo dell'emicrania episodica negli adulti. Un totale di 665 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo ($N=222$), 100 mg di eptinezumab ($N=221$) o 300 mg di eptinezumab ($N=222$) (4 infusioni) ogni 12 settimane per 48 settimane. L'emicrania episodica è stata definita come ≥ 4 e ≤ 14 giorni di cefalea, di cui almeno 4 giorni di emicrania in ogni periodo di 28 giorni dovevano essere nei 3 mesi precedenti lo screening e sono stati confermati durante il periodo basale. I pazienti erano autorizzati ad assumere medicinali concomitanti per l'emicrania acuta o la cefalea durante lo studio, compresi i medicinali specifici per l'emicrania (ad esempio triptani, derivati dell'ergotamina). Il ricorso regolare (per più di 7 giorni al mese) ad altri trattamenti per la prevenzione dell'emicrania non era consentito.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione nei giorni mensili di emicrania (MMD) dal basale nelle settimane 1-12. Gli endpoint secondari includevano tassi di risposta all'emicrania $\geq 50\%$ e $\geq 75\%$, definiti come la percentuale di pazienti che hanno avuto una riduzione dei giorni di emicrania almeno pari a tale percentuale nelle settimane 1-12 e un tasso di risposta all'emicrania $\geq 75\%$ nelle settimane 1-4 e la percentuale di pazienti con emicrania il giorno dopo la prima somministrazione (giorno 1).

I risultati a 4 settimane nelle settimane 1-48 dopo 4 infusioni trimestrali di Vyepti sono rappresentati come la variazione negli MMD medi dal basale (Figura 1). Entrambi i gruppi di trattamento con Vyepti (100 mg e 300 mg) hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante degli MMD medi dall'inizio dello studio alle settimane 1-12 rispetto al placebo. In tutti i punti temporali fino alla settimana 48 è stata osservata una maggiore diminuzione media degli MMD con entrambe le dosi di Vyepti rispetto al placebo.

Figura 1 Variazioni mediane dal basale nei giorni medi mensili di emicrania nel tempo in PROMISE 1



MQ = minimo quadrato; Vyepti = eptinezumab

Per stimare la variazione mediana dal basale, a ogni punto temporale è stata utilizzata ANCOVA, che include il trattamento e l'uso di medicinali profilattici come fattori e i giorni di emicrania al basale come covariata continua.

Il trattamento con Vyepti ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti negli endpoint di efficacia primari e secondari chiave, riassunti nella tabella 1.

Tabella 1: Risultati degli endpoint primari e dei principali endpoint secondari di efficacia in PROMISE 1 (emicrania episodica).

	VYEPTI 100 mg N=221	VYEPTI 300 mg N=222	Placebo N=222
Giorni di emicrania mensili (MMD) – Settimana 1–12			
Baseline	8,7	8,6	8,4
Variazione mediana	-3,9	-4,3	-3,2
Differenza rispetto al placebo	-0,7	-1,1	
KI _{95%}	(-1.3, -0.1)	(-1.7, -0.5)	
Valore <i>p</i> vs. placebo	0,0182	0,0001	
≥ 75% MMD-Responder – Settimana 1–12			
Responder	22,2%	29,7%	16,2%
Differenza rispetto al placebo	6,0%	13,5 %	
Valore <i>p</i> vs. placebo	0,1126	0,0007	
≥ 50% MMD-Responder – Settimana 1–12			
Responder	49,8 %	56,3 %	37,4 %
Differenza rispetto al placebo	12,4 %	18,9 %	
Valore <i>p</i> vs. placebo	0,0085	0,0001	

PROMISE 2: emicrania cronica

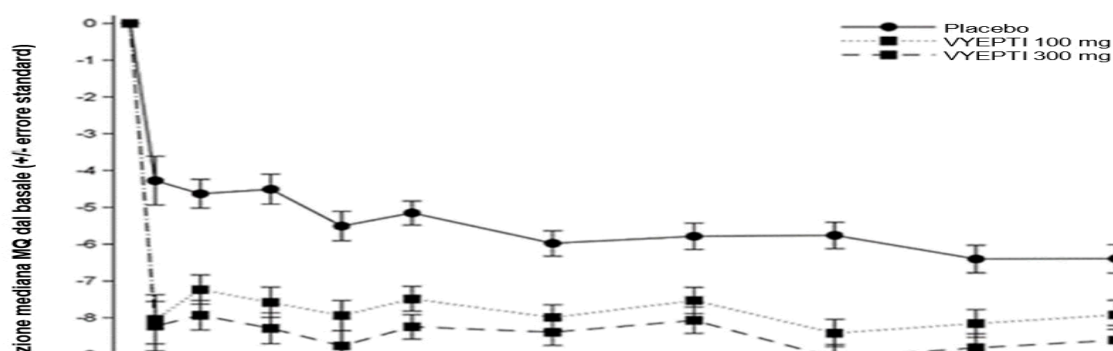
PROMISE 2 era uno studio globale, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di Vyepti per il trattamento preventivo dell'emicrania cronica negli adulti. Un totale di 1072 pazienti è stato randomizzato a ricevere placebo (N=366), 100 mg di

eptinezumab (N=356) o 300 mg di eptinezumab (N=350) (2 infusioni) ogni 12 settimane per 24 settimane. L'emicrania cronica è stata definita come da ≥ 15 a ≤ 26 giorni di cefalea, di cui ≥ 8 sono stati valutati come giorni di emicrania nei 3 mesi precedenti lo screening e confermati durante il periodo di screening di 28 giorni. Durante lo studio, i pazienti erano autorizzati ad assumere medicinali acuti o preventivi per l'emicrania o la cefalea (ad eccezione della tossina onabotulinica A) sulla base di un regime fisso e stabile. Un totale di 431 pazienti (40 %) con doppia diagnosi di emicrania cronica e cefalea da abuso di medicinali (legata all'uso eccessivo di triptani, ergotamina o analgesici combinati >10 giorni/mese o paracetamolo, acido acetilsalicilico o medicinali antinfiammatori non steroidei ≥ 15 giorni/mese) sono stati inclusi nella popolazione dello studio. I pazienti che assumevano oppioidi o medicinali contenenti butalbital >4 giorni/mese sono stati esclusi.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione dei giorni mensili di emicrania MMD dal basale nelle settimane 1-12. Tra gli endpoint secondari più importanti figuravano tassi di risposta all'emicrania $\geq 50\%$ e $\geq 75\%$, definiti come la percentuale di pazienti che hanno avuto una riduzione dei giorni di emicrania almeno pari a questa percentuale nelle settimane 1-12, tasso di risposta all'emicrania $\geq 75\%$ nelle settimane 1-4, la percentuale di pazienti con un'emicrania il giorno dopo la prima dose, il cambiamento dal basale nel punteggio totale nel test di impatto della cefalea (HIT-6) alla settimana 12 (solo dose da 300 mg) e la variazione nei giorni mensili di trattamento dell'emicrania acuta rispetto al basale, media nelle settimane 1-12 (solo dose da 300 mg). L'HIT-6 è un questionario auto-compilato per valutare l'impatto della cefalea sullo stato funzionale dei pazienti con emicrania. L'interpretazione dell'impatto dell'emicrania sulla funzione quotidiana basata sul punteggio totale è la seguente: 60-78 = grave, 56-59 = notevole, 50-55 = ridotto, 36-49 = influsso ridotto o nessun influsso.

I risultati mensili nelle settimane 1-24 dopo 2 infusioni trimestrali di Vyepti sono rappresentati come la variazione negli MMD medi dal basale (Figura 2). Entrambi i gruppi di trattamento con Vyepti (100 mg e 300 mg) hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante degli MMD medi dall'inizio dello studio alle settimane 1-12 rispetto al placebo. In tutti i punti temporali fino alla settimana 24 è stata osservata una maggiore diminuzione media degli MMD con entrambe le dosi di Vyepti rispetto al placebo.

Figura 2: Variazioni mediane dal basale nei giorni medi mensili di emicrania nel tempo in PROMISE 2



MQ = minimo quadrato; Vyepti = eptinezumab

Per stimare la variazione mediana dal basale, a ogni punto temporale è stata utilizzata ANCOVA, che include il trattamento e l'uso di medicinali profilattici come fattori e i giorni di emicrania al basale come covariata continua.

Il trattamento con Eptinezumab ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti negli endpoint di efficacia più importanti, riassunti nella tabella 2.

Tabella 2: Risultati degli endpoint primari e dei principali endpoint secondari di efficacia in PROMISE 2 (emicrania cronica).

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

	VYEPTI 100 mg N=356	VYEPTI 300 mg N=350	Placebo N=366
Giorni di emicrania mensili (MMD) – Settimana 1–12			
Baseline	16,1	16,1	16,2
Variazione mediana	-7,7	-8,2	-5,6
Differenza rispetto al placebo	-2,0	-2,6	
KI _{95%}	(-2.9, -1.2)	(-3.5, -1.7)	
Valore <i>p</i> vs. placebo	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75% MMD-Responder – Settimana 1–12			
Responder	26,7 %	33,1 %	15,0 %
Differenza rispetto al placebo	11,7 %	18,1 %	
Valore <i>p</i> vs. placebo	0,0001	< 0,0001	
≥ 50% MMD-Responder – Settimana 1–12			
Responder	57,6 %	61,4 %	39,3 %
Differenza rispetto al placebo	18,2 %	22,1 %	
Valore <i>p</i> vs. placebo	< 0,0001	< 0,0001	
HIT-6 Score – Settimana 12^b			
Baseline	65,0	65,1	64,8
Variazione mediana	-6,2	-7,3	-4,5
Differenza rispetto al placebo	-1,7	-2,9	
KI _{95%}	(-2.8, -0.7)	(-3.9, -1.8)	
Valore <i>p</i> vs. placebo	0,0010	< 0,0001	

Giorni al mese con uso di medicinali acuti – Settimana 1–12 ^{ab}			
Baseline	6,6	6,7	6,2
Variazione mediana	-3,3	-3,5	-1,9
Differenza rispetto al placebo	-1,2	-1,4	
KI _{95%}	(-1.7, -0.7)	(-1.9, -0.9)	
Valore <i>p</i> vs. placebo	< 0,0001	< 0,0001	

^a Il baseline era il valore medio durante il periodo di screening di 28 giorni prima dell'inizio del trattamento

^b L'endpoint per la dose da 100 mg non era un endpoint secondario importante precedentemente specificato.

I pazienti con cefalea da abuso di medicinali (MOH) che non assumevano oppioidi o butalbital > 4 giorni/mese sono stati inclusi in PROMISE 2: al basale, il 40,2% dei pazienti aveva MOH. Diminuzioni comparabili negli MMD (valore medio per le settimane 1-12) sono stati osservati al basale in pazienti con emicrania cronica con e senza MOH. La variazione mediana negli MMD (settimane 1-12) al basale era -8,6 a 300 mg, -8,4 a 100 mg e -5,4 al placebo per i pazienti con MOH e -8,1 a 300 mg, -7,4 a 100 mg e -6,1 al placebo per i pazienti senza MOH. La differenza media nella variazione degli MMD (settimane 1–12) dal basale rispetto al placebo per i pazienti con MOH a 100 mg era -3.0 (-4.56; -1.52) e a 300 mg -3,2 (95% CI: -4.66; -1.78) e per i pazienti senza MOH a 100 mg -1.5 (-2.70; -0.31) e a 300 mg -2.4 (-3.59; -1.12).

PREVAIL: Studio a lungo termine

Vyepti 300 mg è stato somministrato per infusione e.v. a pazienti con emicrania cronica in uno studio in aperto ogni 12 settimane per un massimo di due anni, con l'obiettivo primario di chiarire ulteriormente la sicurezza a lungo termine dopo dosi ripetute di Vyepti.

Tra gli obiettivi secondari figuravano la caratterizzazione della farmacocinetica e dei profili di immunogenicità di Vyepti («Effetti indesiderati») e la valutazione dell'effetto terapeutico di Vyepti su vari esiti relativi all'emicrania segnalati dai pazienti e sulla qualità della vita correlata alla salute, compreso l'Headache Impact Test (HIT-6). I pazienti avevano un'età media di 41,5 anni (range): 18-65 anni), l'85% erano donne e il 95% erano bianchi. Il trentasei per cento dei pazienti stava assumendo medicinali preventivi concomitanti per l'emicrania. Il numero medio di giorni di emicrania per periodo di 28 giorni nei 3 mesi precedenti lo screening era 14,1 giorni. Questo studio ha coinvolto e trattato 128 pazienti. Un totale di 100 pazienti (78,1%) ha completato lo studio (fino alla

settimana 104). Nel complesso, i risultati di questo studio clinico in aperto hanno dimostrato che l'infusione e.v. di 12 settimane di Vyepti 300 mg per il trattamento preventivo dell'emicrania è stata associata a un effetto terapeutico prolungato e clinicamente rilevante che si è manifestato in una diminuzione dell'impatto sulla vita legato all'emicrania, in miglioramenti nei valori di misura della qualità della vita legati alla salute e in un miglioramento complessivo secondo la scala Patient Global Impression of Change (PGIC) in relazione all'emicrania nel corso di due anni di trattamento in adulti con emicrania cronica. Il profilo di sicurezza era coerente con quelli osservati negli studi randomizzati e controllati con placebo relativi a Vyepti.

Farmacocinetica

Assorbimento

Vyepti viene somministrato per infusione endovenosa. Ciò bypassa l'assorbimento extravascolare e rende Vyepti biodisponibile al 100%. La durata mediana alla concentrazione di picco viene raggiunta alla fine dell'infusione (dopo 30 minuti). Con un regime di dosaggio di una somministrazione ogni 12 ore, lo stato stazionario viene raggiunto dopo la prima dose. I quozienti medi di accumulo sulla base di C_{max} e AUC_{0-Tau} si attestano su un valore di 1,08 e 1,15. L'esposizione aumenta in modo proporzionale a dosi da 100 a 300 mg.

Distribuzione

Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, il volume centrale di distribuzione (V_c) di eptinezumab è stato stimato in circa 3,7 litri.

Metabolismo

Ci si attende che l'eptinezumab venga scisso in piccoli peptidi e aminoacidi dagli enzimi proteolitici.

Eliminazione

Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, la clearance apparente di eptinezumab è stata stimata a 0,15 l/giorno e l'emivita di eliminazione terminale è stata stimata a circa 27 giorni.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Influsso di età, sesso, razza o peso corporeo

In un'analisi farmacocinetica di popolazione che ha coinvolto 2123 partecipanti, sono stati studiati gli effetti di età, sesso, etnia e peso corporeo sulla farmacocinetica di eptinezumab. In un partecipante del peso di 190 kg, l'esposizione allo stato stazionario era fino al 52% inferiore a quella di un partecipante del peso di 70 kg, mentre era del 50% superiore in un partecipante del peso di 39 kg. Tuttavia, lo studio della correlazione esposizione-effetti ha dimostrato che il peso corporeo non aveva alcun effetto sull'esito clinico. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose in base al peso corporeo.

Non sono necessari aggiustamenti della dose in base all'età, al sesso o all'etnia.

Disturbi della funzionalità epatica o renale

Non sono stati condotti studi specifici circa i disturbi della funzionalità epatica o renale al fine di indagare gli effetti dell'insufficienza epatica e renale sulla farmacocinetica di eptinezumab. L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati integrati degli studi clinici compiuti con Vyepti non ha rivelato differenze nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica lievi o moderati tali da richiedere un aggiustamento della dose. I pazienti con grave compromissione renale/epatica non sono stati studiati.

Dati preclinici

I dati preclinici degli studi convenzionali su farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazione ripetuta, tossicità giovanile, tossicità riproduttiva e dello sviluppo non evidenziano alcun rischio particolare per l'essere umano.

Farmacologia di sicurezza e tossicologia generale

Le valutazioni di sicurezza farmacologica e di tossicità generale dopo la somministrazione endovenosa (e.v.) di eptinezumab una volta ogni 2 settimane per 6 mesi nelle scimmie di Giava hanno mostrato che il livello di assenza di effetti avversi osservati (NOAEL) era equivalente alla più alta dose testata (150 mg/kg/dose). L'esposizione plasmatica cumulativa stimata nell'animale (AUC) su 3 mesi a questa dose era equivalente a circa 123 volte l'AUC clinica per la dose più alta (300 mg) quando somministrata per infusione e.v. ogni 12 settimane. La massima esposizione plasmatica degli animali (C_{max}) corrispondeva circa a 103 volte il valore clinico C_{max} a 300 mg.

Genotossicità

Poiché è improbabile che eptinezumab interagisca direttamente con il DNA o altro materiale cromosomico, non sono stati condotti test per la potenziale genotossicità.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con eptinezumab. In una revisione completa della letteratura sull'inibizione del CGRP, non è stato identificato alcun rischio di cancerogenicità e non sono stati osservati risultati proliferativi correlati all'eptinezumab in studi a lungo termine sulle scimmie.

Tossicità per la riproduzione

L'eptinezumab somministrato settimanalmente per via endovenosa a dosi di 0,75 o 150 mg/kg non ha mostrato effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile (ratti), sullo sviluppo embrio-fetale (ratti e

conigli), sulla sopravvivenza postnatale, sulla crescita o sullo sviluppo durante e dopo l'allattamento, comprese le prestazioni comportamentali o riproduttive (ratti).

In tutti gli studi, il NOAEL era la dose più alta testata (150 mg/kg), 30 volte superiore alla massima dose raccomandata negli esseri umani, in base al peso corporeo.

Studi di tossicità in animali giovani

Il trattamento settimanale per via endovenosa di ratti giovani con eptinezumab (50 o 150 mg/kg) dal giorno 28 al giorno 91 postpartum non ha mostrato effetti negativi sullo sviluppo.

Altre indicazioni

Incompatibilità

Poiché non sono stati effettuati studi di compatibilità, nessun altro medicamento deve essere somministrato mediante il set di infusione o miscelato con Vyepti (eccetto la soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% in sacche di polivinilcloruro o sacche di polietilene menzionate in «Indicazioni per la manipolazione»).

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Stabilità dopo apertura

Il preparato per infusione diluito non contiene conservanti ed è destinato esclusivamente all'uso singolo.

La stabilità chimico-fisica della soluzione durante l'uso è stata dimostrata per 8 ore se conservata a temperatura ambiente (15 - 25°C) o in frigorifero (2 - 8°C).

Per ragioni microbiologiche, il preparato diluito dovrebbe essere utilizzato immediatamente, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

Qualora ciò non sia possibile, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

La soluzione pronta per l'uso di Vyepti per infusione (Vyepti e cloruro di sodio allo 0,9% per uso parenterale) deve essere infusa entro 8 ore dalla diluizione.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2-8°C), nella scatola originale per proteggere il contenuto dalla luce. Non congelare o agitare.

Indicazioni per la manipolazione

Prima della somministrazione Vyepti deve essere diluito con una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% in sacche di polivinilcloruro o di polietilene. La soluzione diluita deve essere preparata da un

operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica per garantire la sterilità della soluzione per infusione preparata.

Vyepti (concentrato nel flaconcino) deve essere ispezionato visivamente prima della diluizione; non utilizzare se il concentrato contiene particelle visibili o è torbida o scolorita (a meno che non sia da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo brunastra).

Per entrambe le dosi da 100 mg e 300 mg, per preparare la soluzione per infusione di Vyepti deve essere utilizzata una sacca da 100 ml (sacca di polivinilcloruro o sacca di polietilene) contenente cloruro di sodio allo 0,9% per uso parenterale come descritto di seguito.

Capovolgere delicatamente la soluzione per infusione di Vyepti per miscelarla completamente. Non agitare.

Se si conserva la soluzione per infusione di Vyepti a 2-8 °C, lasciarla riscaldare a temperatura ambiente prima dell'infusione.

Dose di Vyepti 100 mg:

Per preparare la soluzione per infusione di Vyepti, prelevare 1,0 ml di Vyepti dal flaconcino utilizzando un ago e una siringa sterili. Iniettare il contenuto di 1,0 ml (100 mg) in una sacca da 100 ml (sacca di polivinilcloruro o sacca di polietilene) contenente di cloruro di sodio allo 0,9% per uso parenterale.

Dose die Vyepti 300 mg:

Per preparare la soluzione per infusione di Vyepti, prelevare 1,0 ml ciascuno da 3 flaconcini utilizzando un ago e una siringa sterili. Iniettare il risultante contenuto di 3,0 ml (300 mg) in una sacca da 100 ml (sacca di polivinilcloruro o sacca di polietilene) contenente di cloruro di sodio allo 0,9% per uso parenterale.

Infondere dose di Vyepti 100 mg o dose di Vyepti 300 mg come prescritto dopo aver diluito il contenuto del flaconcino in una sacca da 100 ml (sacca di polivinilcloruro o sacca di polietilene) contenente cloruro di sodio allo 0,9% per uso parenterale in circa 30 minuti. Utilizzare un set per infusione endovenosa con un filtro in linea o aggiuntivo da 0,2 o 0,22 µm. Una volta terminata l'infusione, lavare la linea di infusione con 20 ml di cloruro di sodio allo 0,9% per uso parenterale.

Non somministrare Vyepti come iniezione in bolo.

Numero dell'omologazione

67995 (Swissmedic)

Confezioni

Concentrato per soluzione per infusione (100 mg/ml):
flaconcino da 1 ml. (B)

Titolare dell'omologazione

Lundbeck (Schweiz) AG, Opfikon.

Stato dell'informazione

Ottobre 2022

23012023FI