

Общая характеристика лекарственного препарата

- ▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу.
Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности.
Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.
Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в подразделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВАЙЭПТИ®, 100 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Эптинезумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, получаемое в дрожжевых клетках *Pichia pastoris*.

Никакие вещества человеческого или животного происхождения не используются в культуре клеток, при очистке или производстве готовой лекарственной формы препарата ВАЙЭПТИ.

2.2. Качественный и количественный состав

1 мл концентрата содержит 100 мг эптинезумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

В 1 мл концентрата содержится 40,5 мг сорбитола.

Полный список вспомогательных веществ см. в подразделе 6.1.

После разведения в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида концентрация эптинезумаба составляет: для дозы 100 мг (разводится содержимое одного флакона – 1 мл) – 1 мг/мл;

для дозы 300 мг (разводится содержимое трех флаконов – 3 мл) – 3 мг/мл.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость, от бесцветного до коричневатого-желтого цвета.

рН: от 5,5 до 6,1.

Осмоляльность: от 290 до 350 мосмоль/кг.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Профилактика мигрени у взрослых в возрасте от 18 лет, имеющих не менее 4 дней с мигренью в месяц.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом ВАЙЭПТИ следует начинать под руководством врача, имеющего опыт диагностики и лечения мигрени.

Инфузию препарата ВАЙЭПТИ и контроль за ее проведением должен осуществлять медицинский работник.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза 100 мг для внутривенного введения 1 раз каждые 12 недель. Некоторым пациентам возможно назначение препарата в дозе 300 мг внутривенно 1 раз каждые 12 недель (см. подраздел 5.1).

Необходимость в повышении дозы должна быть оценена в течение 12 недель после начала лечения. При изменении дозы первую повышенную дозу новой схемы следует вводить в следующую запланированную дату.

Общую пользу от лечения и необходимость его продолжения следует оценивать через 6 месяцев после начала лечения.

Любое решение о продолжении лечения должно приниматься индивидуально для каждого пациента.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Данные о применении ВАЙЭПТИ у пациентов 65 лет и старше ограничены.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы препарата ВАЙЭПТИ не требуется, поскольку его фармакокинетика не зависит от возраста.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек или печени коррекции дозы не требуется (см. подраздел 5.2).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность препарата ВАЙЭПТИ у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет не установлена.

В настоящее время данные отсутствуют.

У детей в возрасте до 6 лет для профилактики мигрени не существует адекватного применения препарата ВАЙЭПТИ.

Препарат ВАЙЭПТИ противопоказан для профилактики мигрени у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Препарат ВАЙЭПТИ вводят в виде внутривенной инфузии только после разведения. Инструкцию по разведению лекарственного препарата перед применением смотрите в подразделе 6.6.

Продолжительность инфузии раствора препарата ВАЙЭПТИ составляет приблизительно 30 минут.

Не вводите ВАЙЭПТИ в виде болюсной инъекции.

После разведения раствор для инфузий препарата ВАЙЭПТИ необходимо ввести в течение 8 часов. В этот период разведенный раствор для инфузий ВАЙЭПТИ можно хранить при комнатной температуре (ниже 25 °C) или при температуре от 2 °C до 8 °C. При хранении при температуре от 2 °C до 8 °C перед введением дайте разведенному раствору препарата ВАЙЭПТИ нагреться до комнатной температуры.

Не замораживать!

Следует использовать набор для внутривенной инфузии со встроенным или дополнительным фильтром с диаметром пор 0,2 мкм или 0,22 мкм. После завершения инфузии необходимо промыть внутривенный катетер 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к фармацевтическим субстанциям или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в подразделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов должны быть четко зафиксированы наименование и номер серии введенного препарата.

Пациенты с сердечно-сосудистыми, неврологическими заболеваниями или психическими расстройствами

Пациенты с наличием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (например, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) не были включены в клинические исследования (см. подраздел 5.1). Данные по безопасности у таких пациентов отсутствуют. Данные о безопасности применения препарата ВАЙЭПТИ у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как сахарный диабет, заболевания системы кровообращения и гиперлипидемия, ограничены.

Пациенты с неврологическими заболеваниями в анамнезе или пациенты с психическими расстройствами, которые были неконтролируемыми и/или не лечились, были исключены из клинических исследований. Данные по безопасности у таких пациентов ограничены.

Серьезные реакции гиперчувствительности

Сообщалось о развитии серьезных нежелательных реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, которые могут развиваться в течение нескольких минут после инфузии. Большинство реакций гиперчувствительности возникали во время инфузии и не носили серьезного характера (см. подраздел 4.8). При возникновении серьезной нежелательной реакции гиперчувствительности введение препарата ВАЙЭПТИ необходимо немедленно прекратить и начать соответствующую терапию.

В случае, если нежелательная реакция гиперчувствительности не носит серьезного характера, решение о дальнейшей терапии препаратом ВАЙЭПТИ принимает лечащий врач с учетом соотношения пользы и риска у конкретного пациента.

Дети и подростки

Препарат ВАЙЭПТИ противопоказан для профилактики мигрени у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат ВАЙЭПТИ содержит сорбитол (E420). Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат. Перед назначением этого лекарственного средства у каждого пациента должен быть собран подробный анамнез симптомов наследственной непереносимости фруктозы.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Изоферменты цитохрома P450 не принимают участие в метаболизме эптинезумаба. Таким образом, взаимодействия эптинезумаба с сопутствующими препаратами, которые являются субстратами, индукторами или ингибиторами ферментов цитохрома P450, считаются маловероятными.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении эптинезумаба у беременных женщин ограничены. Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или непрямых вредных эффектов (см. подраздел 5.3). Известно, что IgG человека проникает сквозь плацентарный барьер; поэтому эптинезумаб может проникать из организма матери в организм развивающегося плода.

Препарат ВАЙЭПТИ противопоказан к применению во время беременности.

Лактация

Сведения о проникновении эптинезумаба в грудное молоко, о его влиянии на детей, находящихся на грудном вскармливании матерями, принимающими препарат, или на образование молока отсутствуют.

Известно, что IgG человека выделяется с грудным молоком в течение первых нескольких дней после родов, вскоре после этого концентрация снижается; следовательно, в течение этого короткого периода нельзя исключить риск для грудного ребенка. Впоследствии применение эптинезумаба во время грудного вскармливания следует назначать только в случае клинической необходимости.

Фертильность

Оценку влияния эптинезумаба на репродуктивную функцию человека не проводили. Исследования эптинезумаба на животных не выявили влияния на фертильность самцов или самок (см. подраздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ВАЙЭПТИ не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Более 2000 пациентов получали препарат ВАЙЭПТИ в клинических исследованиях. Среди них около 1000 пациентов получали препарат не менее 48 недель (четыре дозы).

Наиболее частыми нежелательными реакциями были ринофарингит и реакции гиперчувствительности. Большинство реакций гиперчувствительности проявлялись во время инфузии и не носили серьезного характера.

Нежелательные явления в месте введения инфузии отмечались нечасто и в одинаковом количестве в группах ВАЙЭПТИ и плацебо ($< 2\%$) с отсутствием явной зависимости от дозы ВАЙЭПТИ. Наиболее частым из них была экстравазация в месте введения инфузии, которая имела место у $< 1\%$ пациентов, получавших препарат ВАЙЭПТИ и плацебо.

Табличное резюме нежелательных реакций

Побочные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических испытаний и постмаркетингового применения (Таблица 1), представлены в соответствии с системно-органный классификацией MedDRA и частотой.

Частоту оценивали по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$).

Таблица 1: Перечень нежелательных реакций

Системно-органный класс	Термин предпочтительного употребления для нежелательной реакции	Категория частоты
Инфекции и инвазии	Ринофарингит	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности	Часто
	Анафилактическая реакция ¹	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакции, связанные с инфузией	Часто
	Повышенная утомляемость	Часто

¹ Не было сообщений в клинических исследованиях PROMISE 1 и PROMISE 2. Однако были получены сообщения из других клинических исследований и в ходе постмаркетингового применения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Ринофарингит

Приблизительно у 8 % пациентов, получавших 300 мг, 6 % пациентов, получавших 100 мг, и 6 % пациентов, получавших плацебо, в исследованиях PROMISE 1 и PROMISE 2, развивался ринофарингит. Ринофарингит чаще всего развивался после первого введения эптинезумаба в любой дозе. При последующих дозах частота значительно снижалась и оставалась практически неизменной.

Реакции гиперчувствительности и реакции, связанные с инфузией

Сообщалось о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, которые могут развиваться в течение нескольких минут после инфузии и включать анафилактическую реакцию (см. подраздел 4.4). Зарегистрированные анафилактические реакции включали симптомы артериальной гипотензии и затруднения дыхания и приводили к прекращению приема препарата ВАЙЭПТИ. Другие реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, крапивницу, приливы, сыпь и зуд, были зарегистрированы примерно у 4 % пациентов, получавших 300 мг, 3 % пациентов, получавших 100 мг, и 1 % пациентов, получавших плацебо, в PROMISE 1 и PROMISE 2.

Другие симптомы, о которых сообщалось в связи с инфузией эптинезумаба, включают респираторные симптомы (заложенность носа, ринорея, раздражение горла, кашель, чихание, одышка) и повышенная утомляемость (см. ниже). Большинство из этих событий не были серьезными и были преходящими по своему характеру.

Повышенная утомляемость

Примерно 3 % пациентов, получавших эпитинезумаб, и 2 % пациентов, получавших плацебо в плацебо-контролируемых клинических исследованиях, испытывали повышенную утомляемость. Повышенная утомляемость чаще всего наблюдалась в день первой инфузии. После первой недели и при последующих инфузиях сообщалось о более низких показателях утомляемости, сопоставимых с плацебо.

Иммуногенность

В клинических исследованиях PROMISE 1 (до 56 недель) и PROMISE 2 (до 32 недель) частота встречаемости антител к эпитинезумабу в обоих исследованиях составляла 18 % (105/579) и 20 % (115/574) у пациентов, получавших препарат в дозе 100 мг или 300 мг каждые 12 недель, соответственно. В обоих исследованиях частота встречаемости антител к эпитинезумабу достигла пика на 24-й неделе, после чего следовало стойкое снижение частоты, даже при последующем введении препарата каждые 12 недель. В обоих исследованиях частота возникновения нейтрализующих антител составила 8,3 % (48/574) и 6,1 % (35/574) для групп лечения 100 мг и 300 мг, соответственно.

В открытом исследовании PREVAIL (до 96 недель терапии препаратом ВАЙЭПТИ в дозе 300 мг каждые 12 недель) у 18 % (23/128) пациентов были обнаружены антитела к эпитинезумабу (антитела к лекарству, АКЛ) с общей частотой образования нейтрализующих антител к эпитинезумабу 7 % (9/128). У 5,3 % пациентов были выявлены АКЛ на 48-й неделе, у 4 % пациентов – на 72-й неделе, у всех пациентов, кроме одного, потерянного для последующего наблюдения, АКЛ отсутствовали на 104-й неделе (последняя оценка в исследовании).

В клинических исследованиях концентрации эпитинезумаба в плазме крови оказались ниже у пациентов, у которых развились антитела к эпитинезумабу.

В клинических исследованиях не выявлено признаков влияния образования антител к эпитинезумабу на эффективность или безопасность.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет продолжить мониторинг отношения «польза-риск» при его применении. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (499) 578-06-70 (доб. 187)

+7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел./Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://rceth.by/>

Республика Казахстан

Адрес: г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (7272) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Дозы до 1000 мг вводили пациентам внутривенно без возникновения проблем, связанных с непереносимостью, или клинически значимых нежелательных реакций.

Тактика устранения симптомов передозировки

В случае передозировки необходимо проведение симптоматической и поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; противомигренозные препараты; антагонисты CGRP (пептид, кодируемый геном кальцитонина)

Код АТХ: N02CD05

Механизм действия

Эптинезумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG1 антитело, которое связывается с α - и β -формами пептида, кодируемого геном кальцитонина (CGRP), с пикомолярной аффинностью (4 и 3 пМ Кд, соответственно). Эптинезумаб предотвращает активацию рецепторов CGRP и, следовательно, последующий каскад физиологических явлений, связанных с развитием приступов мигрени. Эптинезумаб ингибирует α - и β -CGRP-опосредованное нейрогенное воспаление и вазодилатацию.

Эптинезумаб обладает высокой селективностью (более чем в 100 000 раз по сравнению с родственными нейропептидами амилином, кальцитонином, аденомедуллином и интермедином).

Клиническая эффективность и безопасность

Препарат ВАЙЭПТИ (эптинезумаб) прошел оценку при профилактическом лечении мигрени в двух базовых плацебо-контролируемых исследованиях: PROMISE 1 было проведено с участием пациентов с эпизодической мигренью (n=888), PROMISE 2 с хронической мигренью (n=1072). Включенные в исследование пациенты имели в анамнезе мигрень (с аурой или без нее) не менее 12 месяцев в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации расстройств головной боли (ICHD-2 или 3).

PROMISE 1: эпизодическая мигрень

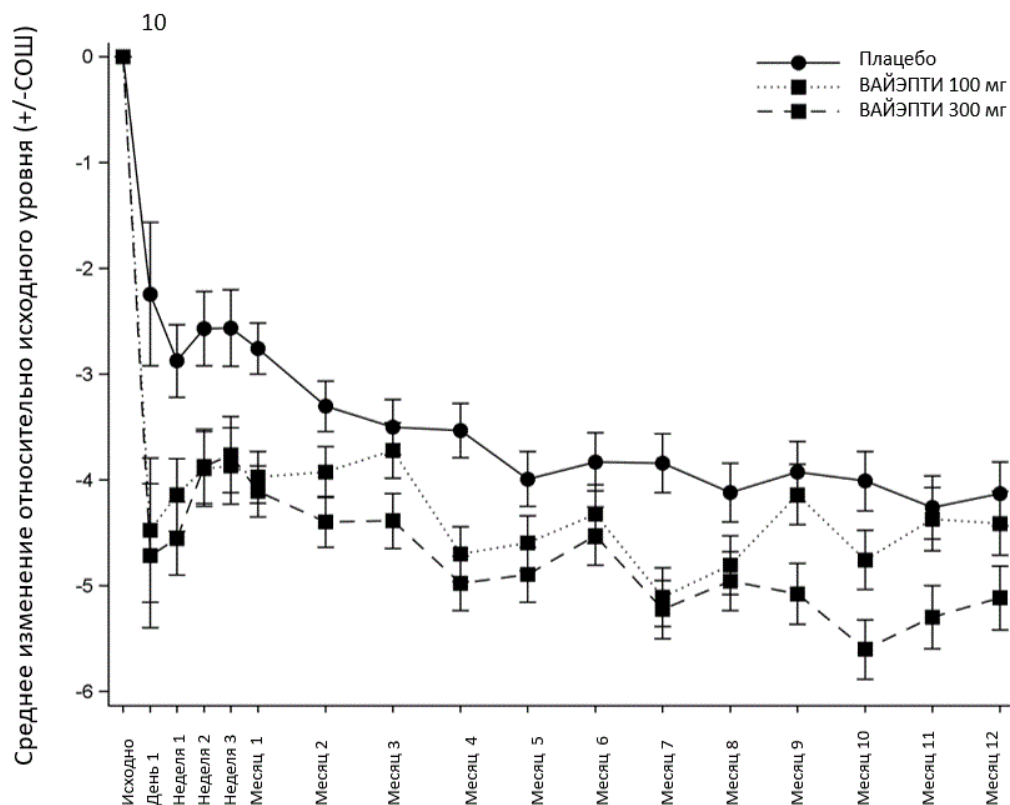
PROMISE 1 - это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, проводимое с целью оценки эффективности и безопасности препарата ВАЙЭПТИ при профилактическом лечении эпизодической мигрени у взрослых пациентов. 665 пациентов были рандомизированы в группы: плацебо (N=222), эптинезумаба 100 мг (N=221) или эптинезумаба 300 мг (N=222) каждые 12 недель в течение 48 недель (4 инфузии). Эпизодическая мигрень была определена как наличие от 4 до 14 дней с головной болью, из которых не менее 4 дней должны были являться днями с мигренью во время каждого 28-дневного периода в течение 3 месяцев до скрининга, при подтверждении исходного состояния в этот период. На протяжении клинического исследования пациентам разрешали использовать сопутствующие препараты для лечения острой мигрени или головной боли, включая специфические средства для лечения мигрени (в т.ч. триптаны, производные эрготамина). Для профилактики мигрени не разрешалось регулярное применение (более 7 дней в месяц) другой терапии.

Первичной конечной точкой оценки эффективности было изменение среднего количества дней с мигренью в месяц (СММ) с 1-ой по 12-ую неделю по сравнению с исходным уровнем. Основные вторичные конечные точки включали процент участников с эпизодической мигренью со снижением на $\geq 50\%$ и $\geq 75\%$ количества дней с мигренью в месяц с 1-ой по 12-ую неделю по сравнению с исходным уровнем, и со снижением на $\geq 75\%$ количества дней с мигренью в месяц с 1-ой по 4-ую недели по сравнению с исходным уровнем, а также количество пациентов с мигренью в процентах в день после первого применения препарата (день 1).

Средний возраст пациентов составлял 40 лет (диапазон 18 - 71 год), 84 % были женщинами и 84 % были представителями европеоидной расы. Среднее количество дней с мигренью в месяц исходно составляло 8,6; а количество пациентов с мигренью в указанный день - 31 % в периоде скрининга; оба показателя были схожими во всех группах.

Уменьшение среднего количества дней с мигренью в месяц наблюдалось с первого дня после приема каждой из доз по сравнению с приемом плацебо.

Рисунок 1: Средние изменения количества дней с мигренью в месяц относительно исходного значения в исследовании PROMISE 1



МНК = метод наименьших квадратов; ВАЙЭПТИ = эптинезумаб

Ковариационный анализ ANCOVA использовался для оценки среднего изменения количества дней с мигренью в месяц в каждой временной точке относительно исходного значения. При этом ANCOVA включал в качестве факторов лечение и профилактику, а в качестве непрерывной ковариаты – исходное количество дней с мигренью в месяц.

Таблица 2: Первичная и основные вторичные конечные точки эффективности в исследовании PROMISE 1 (эпизодическая мигрень)

	ВАЙЭПТИ 100 мг N=221	ВАЙЭПТИ 300 мг N=222	Плацебо N=222
Количество дней с мигренью за месяц (СММ) – недели 1-12			
Исходно	8,7	8,6	8,4
Среднее изменение	-3,9	-4,3	-3,2
Отличие от плацебо	-0,7	-1,1	
ДИ ₉₅ %	(-1,3, -0,1)	(-1,7, -0,5)	
Значение <i>p</i> в сравнении с плацебо	0,0182	0,0001	
≥ 75 % ответивших на терапию по СММ – недели 1-4			
Ответившие на терапию	30,8 %	31,5 %	20,3 %
Отличие от плацебо	10,5 %	11,3 %	
Значение <i>p</i> в сравнении с плацебо	0,0112	0,0066	
≥ 75 % ответивших на терапию по СММ – недели 1-12			
Ответившие на терапию	22,2 %	29,7 %	16,2 %
Отличие от плацебо	6,0 %	13,5 %	
Значение <i>p</i> в сравнении с плацебо	0,1126	0,0007	
≥ 50 % ответивших на терапию по СММ – недели 1-12			
Ответившие на терапию	49,8 %	56,3 %	37,4 %
Отличие от плацебо	12,4 %	18,9 %	
Значение <i>p</i> в сравнении с плацебо	0,0085	0,0001	

PROMISE 2: хроническая мигрень

PROMISE 2 – это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, проводимое с целью оценки эффективности и безопасности препарата ВАЙЭПТИ для профилактического лечения хронической мигрени у взрослых пациентов. В общей сложности 1072 пациента были рандомизированы и получали плацебо (N=366), эптинезумаб 100 мг (N=356) или эптинезумаб 300 мг (N=350) каждые 12 недель в течение 24 недель (2 инфузии). Хроническая мигрень характеризовалась наличием от ≥ 15 до ≤ 26 дней с головной болью, при этом ≥ 8 дней были оценены как дни с мигренью за 3 месяца до скрининга и подтверждены в течение 28-дневного периода скрининга. Во время исследования пациентам разрешалось получать терапию при остром приступе и профилактическую терапию мигрени или головной боли согласно установленному стабильному режиму (кроме онаботулотоксина А).

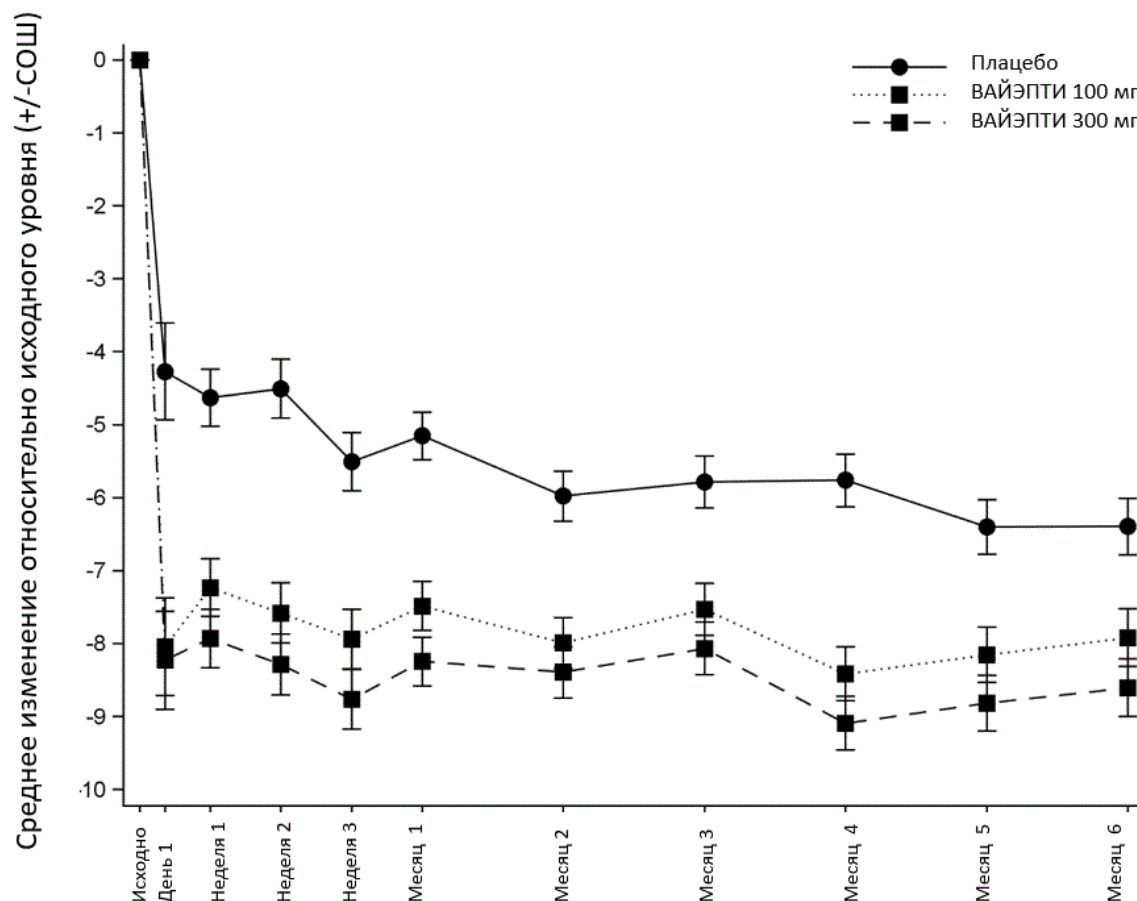
В популяцию исследования был включен 431 пациент (40 %) с подтвержденным во время скрининга двойным диагнозом хронической мигрени и головной боли, вызванной чрезмерным применением лекарственных средств (при чрезмерном употреблении триптанов, эрготамина или комбинированных анальгетиков > 10 дней/месяц или ацетаминофена, ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов ≥ 15 дней/месяц).

Первичной конечной точкой для оценки эффективности было изменение с 1-ой по 12-ую недели среднего количества дней с мигренью в месяц (СММ) по сравнению с исходным показателем. Основные вторичные конечные точки включали процент участников с хронической мигренью со снижением с 1-ой по 12-ую неделю по сравнению с исходным уровнем на ≥ 50 % и ≥ 75 % количества дней с мигренью в месяц, со снижением с 1-ой по 4-ую неделю по сравнению с исходным уровнем на ≥ 75 % количества дней с мигренью в месяц, количество пациентов с уменьшением СММ в процентах в день после первого применения препарата, уменьшение распространения мигрени к 4-ой неделе по сравнению с исходным уровнем, изменение общего балла теста по оценке влияния головной боли (НПТ-6) к неделе 12 в сравнении с исходным уровнем (только доза 300 мг), а также изменение числа дней ежемесячного применения препаратов для устранения острого приступа мигрени по сравнению с исходным уровнем, среднее значение в течение недель 1-12 (только доза 300 мг).

Средний возраст пациентов составлял 41 год (диапазон 18 - 65 лет), 88 % были женщинами и 91 % были лицами европеоидной расы. 41 % пациентов получал сопутствующую профилактическую терапию мигрени. Среднее количество дней с мигренью в месяц исходно составляло 16,1, а количество пациентов с мигренью в указанный день - 57,6 %; оба показателя были схожими во всех группах.

Уменьшение среднего количества дней с мигренью в месяц наблюдалось в обеих группах пациентов после приема каждой из доз по сравнению с группой пациентов, принимающих плацебо.

Рисунок 2: Средние изменения количества дней с мигренью в месяц относительно исходного значения в исследовании PROMISE 2



МНК = метод наименьших квадратов; ВАЙЭПТИ = эптинезумаб

Ковариационный анализ ANCOVA использовался для оценки среднего изменения количества дней с мигренью в месяц в каждой временной точке относительно исходного значения.

При этом ANCOVA включал в качестве фактора лечение, а в качестве непрерывной ковариаты - исходное количество дней с мигренью в месяц.

Таблица 3: Первичная и основные вторичные конечные точки эффективности в исследовании PROMISE 2 (хроническая мигрень)

	ВАЙЭПТИ 100 мг N=356	ВАЙЭПТИ 300 мг N=350	Плацебо N=366
Количество дней с мигренью за месяц (СММ) - недели 1-12			
Исходно	16,1	16,1	16,2
Среднее изменение	-7,7	-8,2	-5,6
Отличие от плацебо	-2,0	-2,6	
ДИ ₉₅ %	(-2,9, -1,2)	(-3,5, -1,7)	
Значение <i>p</i> в сравнении с плацебо	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75 % ответивших на терапию по СММ – недели 1-4			
Ответившие на терапию	30,9 %	36,9 %	15,6 %
Отличие от плацебо	15,3 %	21,3 %	
Значение <i>p</i> в сравнении с плацебо	< 0,0001	< 0,0001	
≥ 75 % ответивших на терапию по СММ – недели 1-12			
Ответившие на терапию	26,7 %	33,1 %	15,0 %
Отличие от плацебо	11,7 %	18,1 %	
Значение <i>p</i> в сравнении с плацебо	0,0001	< 0,0001	
≥ 50 % ответивших на терапию по СММ – недели 1-12			
Ответившие на терапию	57,6 %	61,4 %	39,3 %
Отличие от плацебо	18,2 %	22,1 %	
Значение <i>p</i> в сравнении с плацебо	< 0,0001	< 0,0001	
НГТ-6 – неделя 12^a			
Исходно	65,0	65,1	64,8
Среднее изменение	-6,2	-7,3	-4,5
Отличие от плацебо	-1,7	-2,9	
ДИ ₉₅ %	(-2,8, -0,7)	(-3,9, -1,8)	
Значение <i>p</i> в сравнении с плацебо	0,0010	< 0,0001	
Количество дней в месяц с применением терапии для купирования острого приступа – недели 1-12^{a,b}			
Исходно	6,6	6,7	6,2
Среднее изменение	-3,3	-3,5	-1,9
Отличие от плацебо	-1,2	-1,4	
ДИ ₉₅ %	(-1,7, -0,7)	(-1,9, -0,9)	
Значение <i>p</i> в сравнении с плацебо	< 0,0001	< 0,0001	

^a Конечная точка для дозировки 100 мг не была заранее определенной ключевой вторичной конечной точкой

^b Исходным значением считалось среднее значение за 28-дневный период скрининга, предшествующий лечению

Пациенты с диагностированной головной болью, вызванной чрезмерным применением лекарственных средств

У 431 пациента (40 % участвующих в исследовании) с диагностированной головной болью, вызванной чрезмерным употреблением лекарственных средств, в исследовании ROMISE 2 наблюдалось уменьшение количества дней с мигренью в месяц с 1-ой по 12-ую недели по сравнению с исходным уровнем в обеих группах пациентов после приема каждой из доз препарата ВАЙЭПТИ и по сравнению с группой пациентов, принимающих плацебо: для ВАЙЭПТИ 100 мг – 8,4 дня, ВАЙЭПТИ 300 мг – 8,6 дня, а плацебо – 5,4 дней (средняя разница с плацебо – 3,0 дня и – 3,2 дня для 100 мг и 300 мг соответственно).

PREVAIL: долгосрочное исследование

Препарат ВАЙЭПТИ 300 мг применяли каждые 12 недель до 96 недель в виде в/в инфузии у 128 пациентов с хронической мигренью. Первичной целью была оценка долгосрочной безопасности после многократных доз ВАЙЭПТИ. Вторичные цели включали определение ФК характеристик и профиля иммуногенности ВАЙЭПТИ (раздел 4.8) и оценку терапевтического эффекта ВАЙЭПТИ на некоторые показатели, регистрируемые пациентами, связанные с мигренью и качеством жизни, включая тест по оценке влияния головной боли (НПТ-6). Средний возраст пациентов составлял 41,5 лет (диапазон 18-65 лет), 85 % были женщинами и 95 % были лицами европеоидной расы. 36 % пациентов получали сопутствующую профилактическую терапию мигрени. Среднее число дней с мигренью в месяц в течение 28-дневного периода за 3 месяца, предшествующего скринингу, составляло 14,1 дней. В общей сложности 100 пациентов (78,1 %) завершили исследование (неделя 104).

Влияние мигрени на качество жизни пациентов на исходном уровне было выраженным, средний общий балл по опроснику НПТ-6 составлял 65. Среднее изменение показателя НПТ-6 через 104 недели составило -9,7 ($p < 0,0001$) в сравнении с исходным. Профиль безопасности соответствовал профилям безопасности, наблюдаемым в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях; устойчивый эффект на релевантные для пациентов показатели наблюдался в течение до 96 недель.

5.2. Фармакокинетические свойства

Поскольку препарат ВАЙЭПТИ вводится внутривенно, его биодоступность составляет 100 %. Эптинезумаб демонстрирует линейную фармакокинетику, и воздействие препарата пропорционально увеличивается при приеме доз от 10 мг до 1000 мг. Равновесное состояние достигается после приема первой дозы в течение периода дозирования один раз каждые 12 недель. Медиана времени достижения максимальной концентрации ($C_{\max}$) составляет 30 минут (конец инфузии), а средний период полувыведения составляет 27 дней. Средние коэффициенты накопления, основанные на $C_{\max}$ и $AUC_{0-\tau}$, составляют 1,08 и 1,15, соответственно.

Абсорбция

Препарат ВАЙЭПТИ вводится путем внутривенной инфузии, что позволяет избежать внесосудистого всасывания и обеспечивает 100 % биодоступность. Медиана времени достижения максимальной концентрации достигалась в конце инфузии (30 минут).

Распределение

Центральный объем распределения (V_c) эптинезумаба составляет приблизительно 3,7 литров.

Биотрансформация

Предполагается, что эптинезумаб расщепляется под действием протеолитических ферментов до небольших пептидов и аминокислот.

Элиминация

Кажущийся клиренс эптинезумаба составлял 0,15 л/сутки, а период полувыведения составлял приблизительно 27 дней.

Особые группы пациентов

В популяционном фармакокинетическом анализе, включавшем 2123 пациента, было изучено влияние возраста, пола, этнической принадлежности и массы тела на фармакокинетику эптинезумаба. По сравнению с субъектом с массой тела 70 кг устойчивое воздействие эптинезумаба у субъекта с массой тела 190 кг было на 52 % ниже, тогда как у субъекта с массой тела 39 кг оно было бы на 50 % выше. Однако судя по оценке реакции на воздействие препарата, масса тела не оказывала влияния на клиническую эффективность. Коррекции дозы в зависимости от массы тела не требуется.

Фармакокинетика эптинезумаба не зависела от возраста (от 18 лет до 71 года), пола или расы, основываясь на данных популяционной фармакокинетики. Следовательно, коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Специальных исследований с целью оценки влияния почечной или печеночной недостаточности на фармакокинетику эптинезумаба не проводилось. Популяционный фармакокинетический анализ объединенных данных клинических исследований ВАЙЭПТИ не выявил каких-либо различий у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, которые требовали бы коррекции дозы. Данные о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили никаких особых угроз для человека, на основании общепринятых фармакологических исследований безопасности, токсичности при многократном введении, токсичности у неполовозрелых животных, репродуктивной и онтогенетической токсичности.

Генотоксичность и канцерогенез

Поскольку маловероятно, чтобы эптинезумаб непосредственно взаимодействовал с ДНК или другим хромосомным материалом, оценка потенциальной генотоксичности не требовалась и не проводилась.

Поскольку риск канцерогенности не был выявлен при обширной оценке имеющихся литературных источников касательно подавления CGRP, а также ввиду отсутствия пролиферативных свойств эптинезумаба в долгосрочных исследованиях на макаках, исследование канцерогенности считалось необязательным и не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол (E420)

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в подразделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 8 часов при комнатной температуре (ниже 25 °C) или при температуре от 2 °C до 8 °C.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя. Время хранения разведенного раствора в целом не должно превышать 8 часов при комнатной температуре (ниже 25 °C) или при температуре от 2 °C до 8 °C (см. подраздел 6.6.).

Разведенный раствор следует хранить в пакете или флаконе, в которых производилось разведение (см. подраздел 6.6.).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 °C до 8 °C.

Хранить флакон в пачке картонной для защиты от света.

Не встряхивать!

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке!

Раствор для инфузий препарата ВАЙЭПТИ после разведения с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций должен быть введен в течение 8 часов после приготовления при хранении при комнатной температуре (ниже 25 °C) или при температуре от 2 °C до 8 °C.

После хранения при температуре от 2 °C до 8 °C перед инфузией дайте разведенному раствору препарата ВАЙЭПТИ нагреться до комнатной температуры.

Не используйте препарат, если раствор содержит видимые частицы, стал мутным или изменил цвет.

6.5. Характер и содержимое упаковки и специальное оборудование для использования, введения или имплантации

По 1 мл лекарственного препарата во флакон из прозрачного бесцветного боросиликатного стекла (гидролитический класс I, Ф. США/ ЕФ), укупоренный пробкой из хлорбутиловой резины и обкатанный алюминиевым колпачком с отщелкивающейся полипропиленовой крышкой.

По 1 флакону помещают в пачку картонную вместе с листком-вкладышем: инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Раствор для введения готовит медицинский работник с соблюдением правил асептики для обеспечения стерильности приготовленного раствора для инфузий.

В соответствии с клинической практикой, лечащий врач должен наблюдать пациентов во время и после проведения инфузии.

До разведения препарат (концентрат для приготовления раствора для инфузий во флаконах) следует осмотреть визуально; применение не допускается, если концентрат содержит видимые частицы, помутнел или изменил цвет (кроме изменений от прозрачного до слегка опалесцирующего и от бесцветного до коричневатого-желтого).

Для приготовления раствора препарата для инфузий ВАЙЭПТИ обе дозы, 100 мг из одного флакона или 300 мг из трёх флаконов, разводят в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида как описано ниже. Нельзя использовать другие в/в растворители или менять объем при приготовлении раствора для инфузий ВАЙЭПТИ.

Осторожно переворачивают пакет или флакон с раствором для инфузий препарата ВАЙЭПТИ, чтобы полностью перемешать.

Не встряхивать!

После разведения раствор для инфузий препарата ВАЙЭПТИ необходимо ввести в течение 8 часов. В этот период раствор для инфузий ВАЙЭПТИ можно хранить при комнатной температуре (ниже 25 °С) или при температуре от 2 °С до 8 °С. При хранении при температуре от 2 °С до 8 °С перед введением дайте раствору препарата ВАЙЭПТИ нагреться до комнатной температуры.

Не замораживать!

Доза 100 мг:

Для приготовления раствора для инфузий ВАЙЭПТИ с помощью стерильных иглы и шприца отбирают 1,0 мл препарата ВАЙЭПТИ из флакона для одноразового использования. Вводят 1,0 мл (100 мг) содержимого в пакет/флакон со 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций.

Доза 300 мг:

Для приготовления раствора для инфузий ВАЙЭПТИ с помощью стерильных иглы и шприца отбирают 1,0 мл препарата ВАЙЭПТИ из каждого из 3-х флаконов для одноразового использования.

Вводят полученные 3,0 мл (300 мг) содержимого в пакет/флакон со 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций.

Инструкция по проведению инфузии

Лекарственные препараты для парентерального введения перед применением следует визуально проверять на наличие посторонних частиц и изменение цвета, если это позволяют сделать раствор и контейнер. Не используйте лекарственный препарат, если жидкость содержит видимые частицы, помутнела или изменила цвет.

Раствор препарата ВАЙЭПТИ в дозах 100 мг или 300 мг, следует использовать как предписано, после разведения содержимого флакона в пакете объемом 100 мл с 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций в течение примерно 30 минут.

Следует использовать набор для внутривенной инфузии со встроенным или дополнительным фильтром с диаметром пор 0,2 мкм или 0,22 мкм. После завершения инфузии необходимо промыть внутривенный катетер 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций.

Не вводите раствор препарата ВАЙЭПТИ в виде болюсной инъекции.

Никакие другие лекарственные препараты не следует вводить через инфузионную систему или смешивать с препаратом ВАЙЭПТИ.

Утилизация

Препарат не содержит консервантов и предназначен для однократного применения. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Дания

Х. Лундбек А/О

Оттилиавай 9, DK-2500 Вальбю, Дания

Тел.: +45 3630 1311

Факс: +45 3630 1940

Адрес электронной почты: info@lundbeck.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство компании «Лундбек Экспорт А/С»:

107045, г. Москва, Последний пер., д. 17

Тел.: +7 (495) 380-31-97

Адрес электронной почты: russia@lundbeck.com

Республика Беларусь

Представительство Товарищества с ограниченной ответственностью

«Сона-Фарм Казахстан» (Республика Казахстан) в Республике Беларусь

220140, город Минск, Улица Притыцкого, 79-8, офис № 10

Тел.: +375 (17) 336-77-89

Адрес электронной почты: safety@sona-pharm.com

Республика Казахстан

Товарищество с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан»

050000, г. Алматы, Проспект Сейфуллина, 502, офис № 709

Тел.: +7 (727) 250-71-74

Адрес электронной почты: safety@sona-pharm.com

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ВАЙЭПТИ доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.grls.rosminzdrav.ru и(или) на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunoin.org>