

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

▼ Лекот е предмет на дополнително следење. Ова ќе овозможи брза идентификација на нови безбедносни информации. Од здравствените работници се бара да ги пријават сите сомнителни несакани реакции. Видете во дел 4.8 за начинот на пријавување на несакани реакции.

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

AJOVY /АЈОВИ 225 mg раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц
AJOVY/АЈОВИ 225 mg раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден претходно наполнет шприц содржи 225 mg фреманезумаб.
Едно претходно наполнето пенкало содржи 225 mg фреманезумаб.

Фреманезумаб е хуманизирано моноклонално антителио кое се произведува од јајце-клетки на кинески хрчак (англ. *Chinese Hamster Ovary, CHO*) со помош на рекомбинантна ДНК-технологија.

За целосен список на помошни состојки, видете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање (инјекција)
Бистар до опалесцентен, безбоен до благо жолт раствор со pH 5,5 и осмоларност од 300-450 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1.Терапевтски индикации

АЈОВИ е индициран за профилакса на мигрена кај возрасни кои имаат мигрена најмалку 4 дена во месецот.

4.2.Дозирање и начин на употреба

Лекувањето треба да биде започнато од страна на лекар со искуство во дијагноза и лекување на мигрена.

Дозирање

Лекувањето е наменето за пациенти кои имаат мигрена најмалку 4 дена во месецот при започнување на лекувањето со фреманезумаб.

Постојат две опции за дозирање:

- 225 mg еднаш месечно (месечно дозирање) или
- 675 mg на секои три месеци (тримесечно дозирање)

При премин од еден на друг дозен режим, првата доза од новиот режим треба да се даде на следниот планиран датум на дозирање од претходниот режим.

Кога се започнува лекување со фреманезумаб, истовременото превентивно лекување на мигрена може да продолжи ако лекарот кој го пропишува смета дека е неопходно (видете дел 5.1).



Придобивката од лекувањето треба да биде оценета во рок од 3 месеци од започнување на лекувањето. Секоја идна одлука за продолжување на лекувањето треба да се донесе за секој пациент поединечно. Потоа, се препорачува редовна проценка на потребата за продолжување на лекувањето.

Пропуштена доза

Ако е пропуштена доза на фреманезумаб на планираниот датум, треба да се продолжи дозирањето со индицираната доза и режим, колку што е можно побрзо. Не смее да се даде двојна доза за да се надомести пропуштената.

Посебни популации на пациенти

Повозрасни пациенти

Нема доволно податоци за употреба на фреманезумаб кај пациенти на возраст од 65 години и постари. Според резултатите од популациската фармакокинетска анализа, не е потребно прилагодување на дозата (видете дел 5.2).

Ренално или хепатално оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено ренално нарушување или со хепатално нарушување (видете дел 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на АЈОВИ кај деца и адолесценти на возраст под 18 години не е утврдена. Нема достапни податоци.

Начин на употреба

Поткожна употреба

АЈОВИ е наменет само за поткожно инјектирање. Тој не треба да се дава интравенски или интрамускулно. АЈОВИ може да се инјектира во предели на абдоменот, бутот или надлактицата кои не се осетливи, немаат модринка, не се црвени и не се стврднати. При повеќекратни инјекции, местото на инјектирање треба да се менува.

Пациентите можат сами да го инјектираат ако се обучени за техниката на поткожно самоинјектирање од страна на здравствен работник. За повеќе упатства за употреба, видете во дел 6.6.

4.3.Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на која било помошна состојка наведена во дел 6.1.

4.4.Предупредувања и посебни мерки на претапазливост при употреба

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, името и бројот на серијата на дадениот лек треба да бидат јасно забележани.

Сериозни реакции на преосетливост

Анафилактички реакции се пријавени ретко со фреманезумаб (видете дел 4.8). Повеќето реакции се појавиле во рок од 24 часа од администрацијата, иако некои реакции биле одложени. Пациентите треба да бидат предупредени за симптомите поврзани со реакции на преосетливост. Ако се појави сериозна реакција на преосетливост, започнете соодветна терапија и не продолжувајте со третманот со фреманезумаб (видете дел 4.3).

Тешки кардиоваскуларни заболувања

Пациенти со одредени тешки кардиоваскуларни заболувања биле исклучени од клиничките испитувања (видете дел 5.1). Не се достапни безбедносни податоци за овие пациенти.

Помошни состојки

Лекот содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, затоа практично „не содржи натриум“.

4.5.Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Не се спроведени официјални клинички испитувања за интеракција на АЈОВИ со други лекови. Според карактеристиките на фреманезумаб, не се очекуваат фармакокинетски интеракции со други лекови. Покрај тоа, истовремената примена на терапија за акутна мигрена (посебно аналгетици, ерготи и триптани) и превентивни лекови за мигрена за време на клиничките испитувања не влијаела врз фармакокинетиката на фреманезумаб.

4.6.Плодност, бременост и лактакција

Бременост

Нема доволно податоци за употребата на АЈОВИ кај бремени жени. Испитувањата кај животни не укажуваат на директни или индиректни штетни дејства во донос на репродуктивната токсичност (видете дел 5.3). Како мерка за претпазливост, пожелно е да се избегнува употреба на АЈОВИ за време на бременост.

Доење

Не е познато дали фреманезумаб се излачува во мајчиното млеко кај луѓето. За хуманиот IgG е познато дека се излачува во мајчиното млеко во текот на првите денови по раѓањето, а набрзо потоа се намалува до ниски концентрации; затоа, ризикот за доенчињата не може да се исклучи во текот на овој краток период. Подоцна, може да се размислува за употреба на фреманезумаб за време на доењето само ако е клинички неопходно.

Плодност

Не постојат податоци за влијанието врз плодноста кај луѓето. Достапните неклинички податоци не укажуваат на влијание врз плодноста (видете дел 5.3).

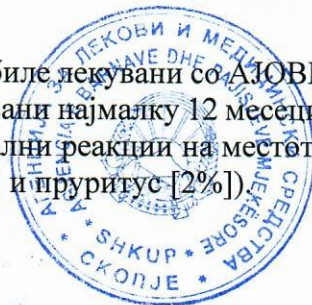
4.7.Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

АЈОВИ нема или има незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8.Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Вкупно над 2500 пациенти (повеќе од 1900 пациентни години) биле лекувани со АЈОВИ во испитувањата за регистрација. Над 1400 пациенти биле лекувани најмалку 12 месеци. Често пријавувани несакани реакции на лекот (ADR) биле локални реакции на местото на инјектирање (болка [24%], стврднување [17%], еритем [16%] и пруритус [2%]).



Табеларен преглед на несакани реакции

Несаканите реакции од клиничките испитувања и постмаркетиншки извештаи се прикажани според MedDRA класификацијата на органски системи. Во рамките на секоја група на зачестеност, несаканите реакции се прикажани од посериозни кон помалку сериозни. Категориите на зачестеност се следните: многу чести ($\geq 1/10$); чести (од $\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести (од $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки (од $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$). Во рамките на секоја класа на органски систем, несаканите реакции се распоредени според зачестеност, најчестите реакции се наведуваат први.

Следните несакани реакции се утврдени за АЈОВИ (табела 1).

Табела 1: Несакани реакции

Класа на органски системи MedDRA	Зачестеност	Несакана реакција
Нарушувања на имунолошкиот систем	Помалку чести	Реакции на пречувствителност како осип, пруритус, уртикарија и оток.
	Ретко	Анафилактички реакции
Опити нарушувања и состојби на местото на примена	Многу чести	Болка на местото на инјектирање
		Стврднување на местото на инјектирање
		Еритем на местото на инјектирање
	Чести	Пруритус на местото на инјектирање
	Помалку чести	Исип на местото на инјектирање.

Опис на избрани несакани реакции

Реакции на местото на инјектирање

Најчесто забележани локални реакции на местото на инјектирање биле болка, стврднување и еритем. Сите локални реакции на местото на инјектирање биле минливи и повеќето биле благи до умерени според нивната сериозност. Болка, стврднување и еритем вообичаено биле забележани веднаш по инјектирањето, додека пруритус се појавил во просек за 24 часа, а осип се појавил во просек за 48 часа. Сите реакции на местото на инјектирање исчезнале, најчесто во рок од неколку часа или дена. Реакциите на местото на инјектирање обично не барале прекин на лекот.

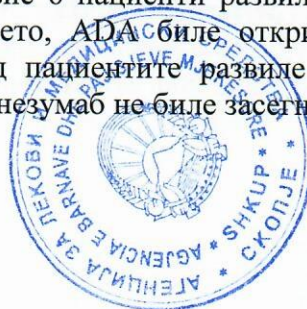
Сериозни реакции на преосетливост

Ретко се пријавени анафилактички реакции. Овие реакции најчесто се појавиле во рок од 24 часа по администрацијата, иако некои реакции беа одложени.

Имуногеност

При плацебо-контролираните испитувања, 0,4 % од пациентите (6 од 1701) лекувани со фреманезумаб, развиле антитела на лекот (англ. Anti-drug antibodies, ADA). Одговорите на антителата имале низок титар. Еден од овие 6 пациенти развил неутрализирачки антитела. Во рок од 12 месеци од лекувањето, ADA биле откриени кај 2,3% од пациентите (43 од 1888) при што 0,95% од пациентите развиле нетурализирачки антитела. Безбедноста и ефикасноста на фреманезумаб не биле засегнати од развојот на ADA.

Пријавување сомнителни несакани реакции



По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9.Предозирање

Во клинички испитувања, дозите до 2000 mg се давани интравенски без дозно-ограничувачка токсичност. Во случај на предозирање, се препорачува пациентот да се следи за знаци или симптоми на несакани ефекти и да му биде дадена соодветна симптоматска терапија по потреба.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1.Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антагонисти на пептид генетски сроден со калцитонин. АТС код: N02CD03

Механизам на дејство

Фреманезумаб е хуманизирано IgG2 Δ a/kappa моноклонално антители добиено од глувчешки прекурсор. Фреманезумаб селективно се врзува за лиганд на пептид генетски сроден со калцитонин (англ. *calcitonin gene-related peptide, CGRP*) и оневозможува врзување на двете изоформи на CGRP (α - и β -CGRP) за CGRP-рецепторот. Иако прецизниот механизам на дејство со кој фреманезумаб ги спречува нападите на мигрена е непознат, се смета дека спречувањето на мигрена се постигнува со неговото дејство за модулирање на тригеминалниот систем. Се покажало дека нивоата на CGRP значително се покачуваат за време на мигрена, а се враќаат во нормала со ублажување на главоболката.

Фреманезумаб е многу специфичен за CGRP и не се врзува за блиските сродни членови на семејството (пр. амилин, калцитонин, интермедин и адреномедулин).

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста на фреманезумаб била проценета во две рандомизирани, двојно слепи, плацебо-контролирани испитувања од фаза III во траење од 12 недели кај возрасни пациенти со епизодна (Испитување 1) и хронична мигрена (Испитување 2). Пациентите кои биле вклучени во испитувањата имале анамнеза на мигрена од најмалку 12 месеци (со и без аура) според Меѓународната класификација на дијагностички критериуми за нарушувања со главоболка (англ. *International Classification of Headache Disorders, ICHD-III*). Биле исклучени повозрасните пациенти (постари од 70 години), пациентите кои користат опиоиди или барбитурати повеќе од 4 дена во месецот и пациенти со претходен миокарден инфаркт, цереброваскуларен настан и тромбоемболиски настани.

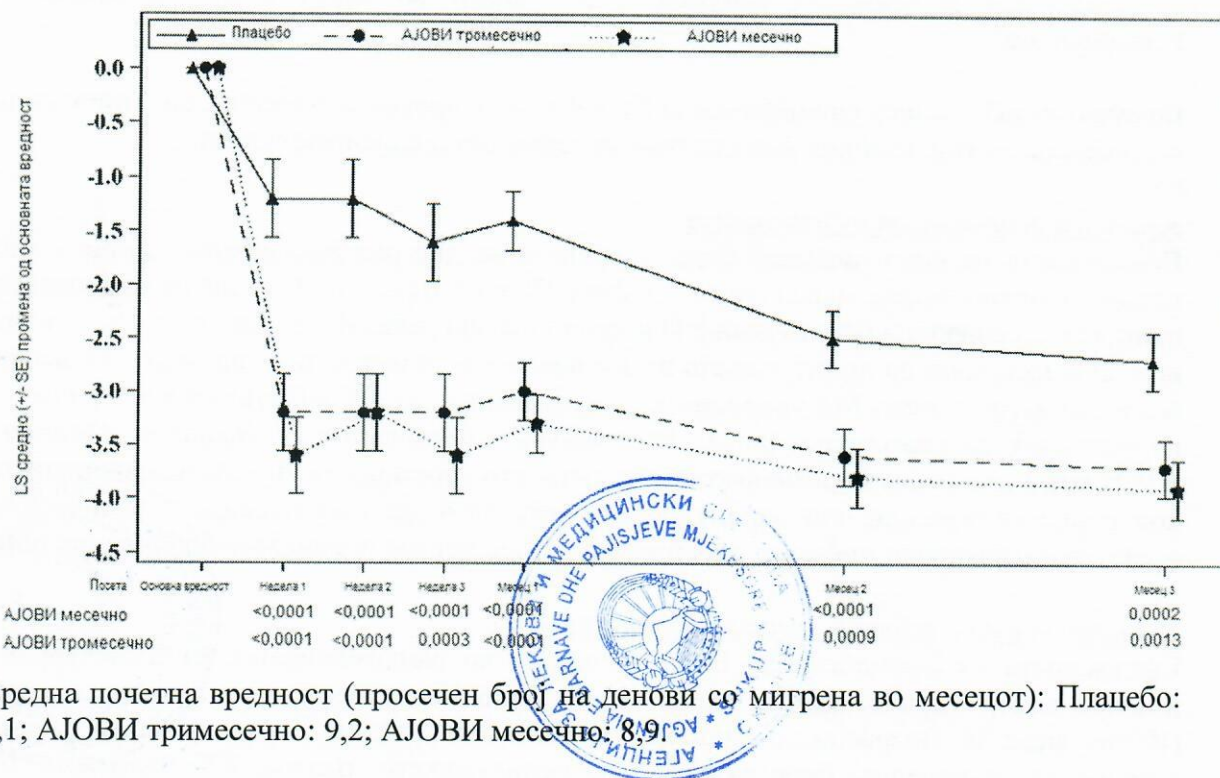
Испитување на епизодна мигрена (Испитување 1)

Ефикасноста на фреманезумаб била проценета во рандомизирано, мултицентрично плацебо-контролирано, двојно слепо, 12-неделно испитување на епизодна мигрена (Испитување 1). Возрасни со анамнеза на епизодна мигрена (помалку од 15 дена со главоболка во месецот) биле вклучени во испитувањето. Вкупно 875 пациенти (742 жени, 133 мажи) биле рандомизирани во една од три групи: 675 mg фреманезумаб на

секои три месеци (тримесечно, n=291), 225 mg фреманезумаб еднаш месечно (месечно, n=290), или месечна употреба на плацебо (n=294) употребена преку поткожно инјектирање. Демографските карактеристики и карактеристиките на основното заболување биле избалансирани и споредливи меѓу групите на испитувањето. Пациентите имале средна возраст од 42 години (опсег на возраст од 18 до 70 години), 85% биле жени и 80% биле од бела раса. Средната зачестеност на мигрена на почетокот изнесувала 9 дена со мигрена во месецот. На пациентите им било дозволено да користат терапија за акутна главоболка за време на испитувањето. На подгрупа на пациенти (21%), исто така, им било дозволено да користат еден често употребуван истовремен, превентивен лек (бета-блокатори, блокатор на калциумови канали/бензоцилохептен, антидепресиви, антиконвулзиви). Вкупно, 19% од пациентите претходно користеле топирамат. Вкупно 791 пациенти го завршиле периодот на двојно слепо лекување во траење од 12 недели.

Примарна цел на ефикасност била средната промена од почетната вредност на просечниот број на денови со мигрена во месецот за време на лекувањето од 12 недели. Клучни секундарни цели биле постигнување на најмалку 50% намалување на почетната вредност на денови со мигрена во месецот (процент на одговор од 50%), средна промена од почетната вредност кај пациенти кои пријавиле MIDAS бодови и промена од почетната вредност на просечен број на денови на употреба на лек против акутна главоболка. И месечниот и тримесечниот режим на дозирање на фреманезумаб покажале статистички значајно и клинички значајно подобрување од почетната вредност за крајните клучни цели во споредба со плацебо (видете табела 2). Ефектот, исто така, најрано се јавил уште од првиот месец и се одржал за време на периодот на лекувањето (видете слика 1).

Слика 1: Средна промена од почетната вредност за просечниот број денови со мигрена во месецот за Испитување 1



Средна почетна вредност (просечен број на денови со мигрена во месецот): Плацебо: 9,1; АЈОВИ тримесечно: 9,2; АЈОВИ месечно: 8,9

Табела 2: Клучни резултати за ефикасност во Испитување 1 кај епизодна мигрена

Целна ефикасност	Плацебо (n=290)	Фреманезумаб 675 mg тромесечно (n=288)	Фреманезумаб 225 mg месечно (n=287)
MMD			
Средна промена ^a (95% CI)	-2,2 (-2,68; -1,71)	-3,4 (-3,94; -2,96)	-3,7 (-4,15; -3,18)
TD (95% CI) ^b	-	-1,2 (-1,74; -0,69)	-1,4 (-1,96; -0,90)
Почетна вредност (SD)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
<i>P</i> -вредност (наспроти плацебо) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
MHD			
Средна промена ^a (95% CI)	-1,5 (-1,88; -1,06)	-3,0 (-3,39; -2,55)	-2,9 (-3,34; -2,51)
TD (95% CI) ^b	-	-1,5 (-1,95; -1,02)	-1,5 (-1,92; -0,99)
Почетна вредност (SD)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
<i>P</i> -вредност (наспроти плацебо) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
50% стапка на одговор MMD процент [%]	27,9%	44,4%	47,7%
<i>P</i> -вредност (наспроти плацебо)	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
75% стапка на одговор MMD процент [%]	9,7%	18,4%	18,5%
<i>P</i> -вредност (наспроти плацебо)	-	<i>p</i> =0,0025	<i>p</i> =0,0023
MIDAS вкупно			
Средна промена ^a (95% CI)	-17,5 (-20,62; -14,47)	-23,0 (-26,10; -19,82)	-24,6 (-27,68; -21,45)
Почетна вредност (SD)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)
<i>P</i> -вредност (наспроти плацебо) ^a	-	<i>p</i> =0,0023	<i>p</i> <0,0001
MAHMD			
Средна промена ^a (95% CI)	-1,6 (-2,04; -1,20)	-2,9 (-3,34; -2,48)	-3,0 (-3,41; -2,56)
TD (95% CI) ^b (SD)	-	-1,3 (-1,73; -0,78)	-1,3 (-1,81; -0,86)



Почетна вредност	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
<i>P-вредност (наспроти плацебо)^a</i>	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

CI = интервал на доверба; МАНМД = денови во месецот со лекови против акутна главоболка; МНД = денови во месецот со главоболка со најмалку умерена сериозност; MIDAS = процена на неспособност заради мигрена; ММД = денови со мигрена во месецот;

SD = стандардно отстапување; TD = разлика во лекувањето

^a За сите крајни вредности средната промена и CI се темелат на моделот ANCOVA кој вклучува лекување, пол, регион и употреба на основен превентивен лек (да/не) како фиксни ефекти и соодветна почетна вредност и години од појавата на мигрена како коваријансни променливи.

^b Разликата во лекување се заснова на MMRM анализа со лекување, пол, регион и употреба на основен превентивен лек (да/не), месеци и месец на лекување како фиксни ефекти и соодветна почетна вредност и години од појавата на мигрена како коваријансни променливи.

Кај пациенти кои земаат уште еден друг, истовремен, превентивен лек против мигрена, разликата во лекувањето за намалување на деновите со мигрена во месецот (ММД) забележана помеѓу фреманезумаб 675 mg тромесечно и плацебо изнесувала -1,8 дена (95% CI: -2,95; -0,55), а помеѓу фреманезумаб 225 mg месечно и плацебо изнесувала -2,0 дена (95% CI: -3,21; -0,86).

Кај пациенти кои претходно употребувале топирапат разликата во лекувањето за намалување на денови со мигрена во месецот (ММД) забележана помеѓу фреманезумаб 675 mg тромесечно и плацебо изнесувала -2,3 дена (95% CI: -3,64; -1,00), а помеѓу фреманезумаб 225 mg месечно и плацебо изнесувала -2,4 дена (95% CI: -3,61; -1,13).

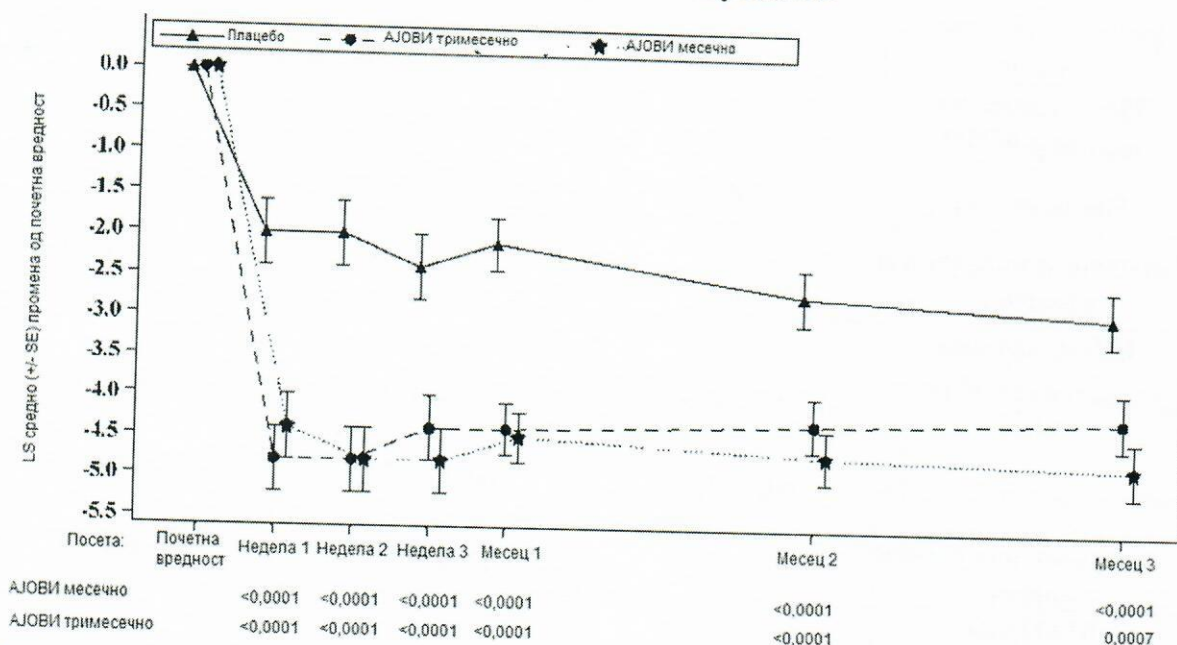
Испитување на хронична мигрена (Испитување 2)

Фреманезумаб бил проценет при хронична мигрена во рандомизирано, мултицентрично, двојно-слепо, плацебо-контролирано испитување во траење од 12 недели (Испитување 2). Популацијата која била вклучена во испитувањето опфаќала возрасни со анамнеза на хронична мигрена (15 дена или повеќе со главоболка во месецот). Вкупно 1130 пациенти (991 жени, 139 мажи) биле рандомизирани во една од три групи: 675 mg фреманезумаб почетна доза проследена со 225 mg фреманезумаб еднаш месечно (месечно, n=379), 675 mg фреманезумаб на секои три месеци (тромесечно, n=376), или месечна употреба на плацебо (n=375) даден со поткожно инјектирање. Демографските карактеристики и основните карактеристики на болеста биле избалансирани и споредливи помеѓу групите на испитувањето. Пациентите имале средна возраст од 41 година (опсег на возраст од 18 до 70 години), 88% биле жени и 79% биле од бела раса. Просечната зачестеност на главоболка на почетокот изнесувала приближно 21 ден со главоболка во месецот (од кои 13 дена со најмалку умерено сериозна главоболка). На пациентите им било дозволено да употребуваат терапија за акутна главоболка во текот на испитувањето. На подгрупа од пациенти (21%), исто така, им било дозволено да употребуваат вообичаено употребуван, истовремен, превентивен лек (бета-блокатори, блокатори на калциумови канали/бензоциклохептен, антидепресиви, антиконвулзиви). Вкупно, 30% од пациентите претходно употребувале топирапат, а 15% онаботулинумтоксин А. Вкупно 1034 пациенти го завршиле двојно

слепоот период на лекување од 12 недели.

Примарната мерка на ефикасност била средна промена на почетната вредност на бројот на денови со најмалку умерено сериозна главоболка во месецот за време на лекување од 12 недели. Клучните секундарни цели биле постигнување на најмалку 50% намалување на почетната вредност на денови со најмалку умерено сериозна главоболка во месецот (50% стапка на одговор), средна промена на почетната вредност кај пациент кој пријавил НИТ-6 бодови и промена на почетната вредност на просечен број на денови во месецот со употреба на лек против главоболка. И месечниот и тромесечниот режим на дозирање на фреманезумаб покажале статистички значајно и клинички значајно подобрување на почетната вредност за клучните цели во споредба со плацебо (видете табела 3). Исто така, ефектот најрано се јавил уште во првиот месец и се одржал во текот на периодот на лекување (видете слика 2).

Слика 2: Средна промена на почетната вредност за просечен број денови со најмалку умерено сериозна главоболка во Испитување 2



Средна почетна вредност (просечен број на денови со најмалку умерено сериозна главоболка во месецот): плацебо: 13,3; АЈОВИ тримесечно: 13,2; АЈОВИ месечно: 12,8.

Табела 3: Клучни резултати на ефикасност во Испитување 2 кај хронична мигрена

Целна ефикасност	Плацебо (n=371)	Фреманезумаб 675 mg тромесечно (n=375)	Фреманезумаб 225 mg месечно со 675 mg почетна доза (n=375)
MHD			
Средна промена ^a (95% CI)	-2,5 (-3,06; -1,85)	-4,3 (-4,87; -3,66)	-4,6 (-5,16; -3,97)
TD (95% CI) ^b	-	-1,8 (-2,45; -1,13)	-2,1 (-2,77; -1,46)
Почетна вредност (SD)	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)

<i>P</i> -вредност (наспроти плацебо) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
MMD			
Средна промена ^a (95% CI)	-3,2 (-3,86; -2,47)	-4,9 (-5,59; -4,20)	-5,0 (-5,70; -4,33)
TD (95% CI) ^b	-	-1,7 (-2,44; -0,92)	-1,9 (-2,61; -1,09)
Почетна вредност (SD)	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
<i>P</i> -вредност (наспроти плацебо) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
50% стапка на одговор MHD			
Процент [%]	18,1%	37,6%	40,8%
<i>P</i> -вредност (наспроти плацебо)	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
75% стапка на одговор MHD			
Процент [%]	7,0%	14,7%	15,2%
<i>P</i> -вредност (наспроти плацебо)	-	<i>p</i> =0,0008	<i>p</i> =0,0003
HIT-6 вкупно			
Средна промена ^a (95% CI)	-4,5 (-5,38; -3,60)	-6,4 (-7,31; -5,52)	-6,7 (-7,71; -5,97)
Почетна вредност (SD)	64,1 (4,79)	64,3 (4,75)	64,6 (4,43)
<i>P</i> -вредност (наспроти плацебо) ^a	-	<i>p</i> =0,0001	<i>p</i> <0,0001
MAHMD			
Средна промена ^a (95% CI)	-1,9 (-2,48; -1,28)	-3,7 (-4,25; -3,06)	-4,2 (-4,79; -3,61)
TD (95% CI) ^b	-	-1,7 (-2,40; -1,09)	-2,3 (-2,95; -1,64)
Почетна вредност (SD)	13,0 (6,89)	13,1 (6,79)	13,1 (7,22)
<i>P</i> -вредност (наспроти плацебо) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

CI = интервал на доверба; HIT-6 = Тест на влијание на главоболка; MAHMD = денови во месецот со лек против акутна главоболка; MHD = денови во месецот со главоболка со најмалку умерена сериозност; MMD = денови во месецот со мигрена; SD = стандардно отстапување; TD = разлика во лекување

^a За сите крајни вредности средната промена и CI се темелат на моделот ANCOVA кој вклучува лекување, пол, регион и употреба на основен превентивен лек (да/не) како

фиксни ефекти и соодветна почетна вредност и години од појавата на мигрена како коваријансни променливи.

^b Разликата во лекување се заснова на MMRM анализа со лекување, пол, регион и употреба на основен превентивен лек (да/не), месеци и месец на лекување како фиксни ефекти и соодветна почетна вредност и години од појавата на мигрена како коваријансни променливи.

Кај пациенти кои земаат уште еден истовремен, превентивен лек против мигрена, разликата во лекувањето за намалување на деновите со најмалку умерена сериозна главоболка во месецот (MHD) забележана помеѓу фреманезумаб 675 mg употребен тромесечно и плацебо изнесувала -1,3 дена (95% CI: -2,66; 0,03), а помеѓу фреманезумаб 225 mg месечно со 675 mg почетна доза и плацебо изнесувала -2,0 дена (95% CI: -3,27; -0,67).

Кај пациенти кои претходно употребувале топирамат, разликата во лекувањето за намалување на денови со главоболка во месецот (MHD) со најмалку умерена сериозност забележана помеѓу фреманезумаб 675 mg употребен тромесечно и плацебо изнесувала -2,7 дена (95% CI: -3,88; -1,51), а помеѓу фреманезумаб 225 mg месечно со 675 mg почетна доза и плацебо изнесувала -2,9 дена (95% CI: -4,10; -1,78). Кај пациенти кои претходно употребувале онаботулинумтоксин А, разликата во лекување за намалување на деновите со главоболка во месецот (MHD) со најмалку умерена сериозност забележана помеѓу фреманезумаб 675 mg употребен тромесечно и плацебо изнесувала -1,3 дена (95% CI: -3,01; -0,37), а помеѓу фреманезумаб 225 mg месечно со 675 mg почетна доза и плацебо изнесувала -2,0 дена (95% CI: -3,84; -0,22).

Приближно 52% од пациентите во испитувањето имале прекумерна употреба на лек против акутна главоболка. Забележаната разлика во лекувањето за намалување на деновите со најмалку умерено сериозна главоболка во месецот (MHD) помеѓу фреманезумаб 675 mg употребен тромесечно и плацебо кај овие пациенти изнесувала -2,2 дена (95% CI: -3,14; -1,22) и помеѓу фреманезумаб 225 mg месечно со 675 mg почетна доза и плацебо -2,7 дена (95% CI: -3,71; -1,78).

Долгорочно испитување (Испитување 3)

Кај сите пациенти со епизодна и хронична мигрена, ефикасноста била одржана до 12 дополнителни месеци во долгорочното испитување (Испитување 3), во кое пациентите примале 225 mg фреманезумаб месечно или 675 mg тромесечно. 79% од пациентите го завршиле периодот на лекување од 12 месеци на Испитувањето 3. Здружено во два дозни режими, било забележано намалување од 6,6 дена со мигрена во месецот по 15 месеци во однос на почетната вредност во Испитувањето 1 и Испитувањето 2. 61% од пациентите кои го завршувале Испитувањето 3 постигнале 50% одговор во последниот месец од испитувањето. Не бил забележан безбедносен сигнал за време на комбинираното лекување од 15 месеци.

Внатрешни и надворешни фактори

Била докажана ефикасноста и безбедноста на фреманезумаб без оглед на возраста, полот, расата, употребата на истовремен превентивен лек (бета-блокатори, блокатор на калциумови канали/бензоциклохептен, антидепресиви, антиконвулзиви), употреба на топирамат или онаботилнумтоксин А за мигрена во минатото и прекумерна употреба на лек против акутна главоболка.



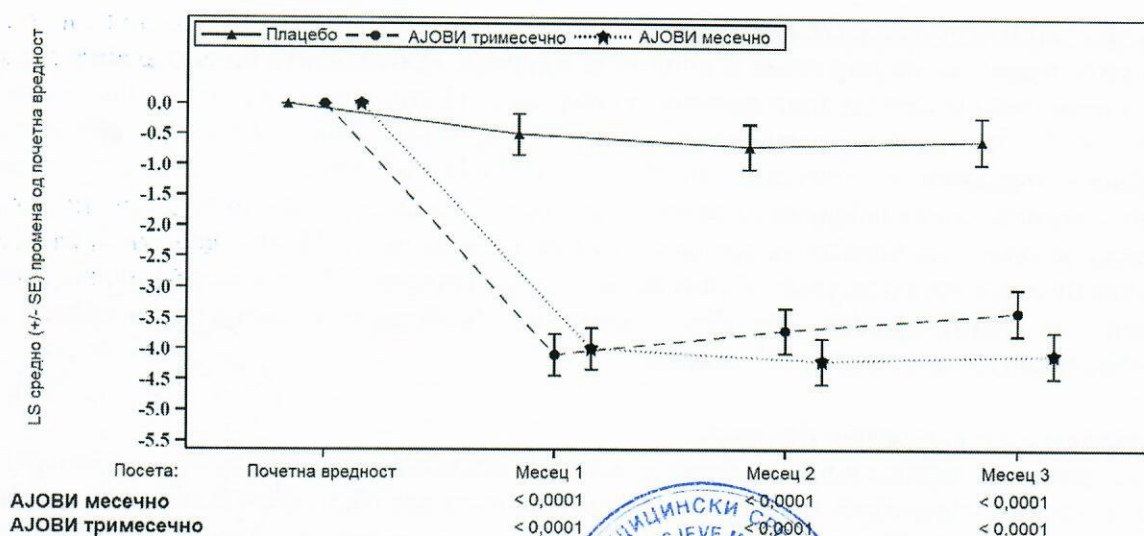
Нема доволно податоци за употребата на фреманезумаб кај пациенти на возраст од 65 години и постари (2% од пациентите).

Мигрена што тешко се лекува

Во рандомизирано испитување (Испитување 4), што се состоело од 12-неделно, двојно-слепо, плацебо-контролирано лекување проследено со 12-неделен отворен период била проценета ефикасноста и безбедноста на фреманезумаб кај вкупно 838 пациенти со епизодна и хронична мигрена со забележан несоодветен одговор на две до четири класи на лекови за превенција на мигрена.

Примарната цел на ефикасност била средна промена на почетната просечна вредност на денови со мигрена во месецот за време на 12-неделниот, двојно-слеп период на лекување. Клучните секундарни цели биле постигнување на најмалку 50% намалување од почетната вредност за денови со мигрена во месецот, средна промена од почетната просечна вредност на денови со мигрена во месецот со најмалку умерена сериозност и промена на почетната просечна вредност на денови во месецот со употреба на лекови за акутна главоболка. И месечниот и тримесечниот режим на дозирање на фреманезумаб покажале статистички значајно и клинички значајно подобрување на почетната вредност за клучните цели споредено со плацебо. Оттука, резултатите од Испитување 4 се согласни со главните заклучоци на претходните испитувања за ефикасноста и дополнително докажуваат ефикасност кај мигрена што тешко се лекува, вклучително и средно намалување на денови во месецот со мигрена (MMD) од -3,7 (95% CI: -4,38; -3,05) со тримесечен фреманезумаб и -4,1 (95% CI: -4,73; -3,41) со месечен фреманезумаб споредено со -0,6 (95% CI: -1,25; 0,07) кај пациенти лекувани со плацебо. Триесет и четири проценти од пациентите на тримесечно лекување со фреманезумаб и 34% од пациентите на месечно лекување со фреманезумаб постигнале најмалку 50% намалување на MMD, споредено со 9% кај пациентите лекувани со плацебо ($p < 0,0001$) за време на 12-неделиниот период на лекување. Исто така, ефектот најрано се јавил уште во првиот месец и се одржал во текот на лекувањето (видете слика 3). Не се забележани безбедносни сигнали за време на шестмесечното лекување.

Слика 3: Средна промена од почетната вредност за просечен број на денови со мигрена во месецот за Испитување 4



Средна почетна вредност (просечен број на денови со мигрена во месецот): Плацебо: 14,4; АЈОВИ тримесечно: 14,1; АЈОВИ месечно: 14,1.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја одложила обврската за доставување резултати од испитувањата со АЛОВИ кај една или повеќе подгрупи на педијатриска популација за превенција на мигренозни главоболки (видете дел 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

По единечна поткожна примена на 225 mg и 675 mg фреманезумаб, средното време до максимална концентрација (t_{max}) кај здрави лица изнесувало од 5 до 7 дена. Апсолутната биорасположливост на фреманезумаб по поткожна употреба на 225 mg и 900 mg кај здрави лица изнесувала од 55% ($\pm$ SD од 23%) до 66% ($\pm$ SD од 26%). Пропорционалност на дозата, според фармакокинетиката кај популацијата, била забележана помеѓу 225 mg и 675 mg. Рамнотежна состојба била постигната за околу 168 дена (околу 6 месеци) по 225 mg месечен и 675 mg тримесечен дозен режим. Средната стапка на акумулација која се заснова на дозен режим од еднаш месечно изнесувала околу 2,4; а за еднаш на три месеци изнесувала околу 1,2.

Дистрибуција

Под претпоставка дека проценетата биорасположливост добиена од моделот од 66% ($\pm$ SD од 26%) важи за популацијата на пациенти, волуменот на дистрибуција за типичен пациент изнесувал 3,6 L (35,1% CV) по поткожна употреба на 225 mg, 675 mg и на 900 mg фреманезумаб.

Биотрансформација

Слично на другите моноклонални антитела, фреманезумаб се очекува да биде разложен до мали пептиди и аминокиселини преку ензимска протеолиза.

Елиминација

Под претпоставка дека проценетата биорасположливост добиена од моделот од 66% ($\pm$ SD од 26%) важи за популацијата на пациенти, централниот клиренс за типичен пациент изнесувал 0,09 L/ден (23,4% CV) по поткожна употреба на 225 mg, 675 mg и на 900 mg фреманезумаб. Формираните мали пептиди и аминокиселини може повторно да се употребат во организмот за де-ново синтеза на протеини или да се излучат преку бубрезите. Фреманезумаб има проценет полуживот од 30 дена.

Посебни популации

Спроведена е фармакокинетска анализа на популација за возраст, расата, полот и тежината, според податоци од 2546 испитаници. Приближно двојно поголема изложеност се очекува кај четвртината со најниска телесна тежина (од 43,5 до 60,5 kg) во споредба со четвртината со најголема телесна тежина (од 84,4 до 131,8 kg). Сепак, телесната тежина немала забележителен ефект врз клиничката ефикасност според анализите на одговорот на изложеност кај пациенти со епизодна и хронична мигрена. Не се потребни прилагодувања на дозата за фреманезумаб. Нема податоци за односот на изложеност и ефикасност кај лица со телесна тежина поголема од 132 kg.

Ренално или хепатално оштетување

Бидејќи не е познато дека моноклоналните антитела се елиминираат преку ренални патишта или преку хепатален метаболизам, не се очекува влијание на реналното и хепаталното нарушување врз фармакокинетиката на фреманезумаб. Пациентите со

тешко бубрежно нарушување (eGFR <30 mL/min/1,73m²) не се испитани. Фармакокинетската анализа на популацијата од интегрираните податоци од клиничките испитувања на АЈОВИ не открила разлика во фармакокинетиката на фреманезумаб кај пациенти со благо до умерено ренално или хепатално нарушување во однос на оние со нормална ренална или хепатална функција (видете дел 4.2).

5.3.Претклинички безбедносни податоци

Неклиничките податоци не откриле посебна опасност за луѓето според вообичаените испитувања за безбедносна фармакологија, токсичност на повторено дозирање, токсичност врз репродукција и развојот.

Бидејќи фреманезумаб е моноклонално антителио, не се спроведени испитувања за генотоксичност или канцерогеност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1.Листа на ексципиенси

L-хистидин

L-хистидин хидрохлорид монохидрат

Сахароза

Динатриум етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA) дихидрат

Полисорбат 80 (Е 433)

Вода за инјекции

6.2.Инкомпатибилност

Во отсуство на испитувања за компатибилност, овој лек не смее да се меша со други лекови.

6.3.Рок на траење

Претходно наполнет шприц:

3 години

Претходно наполнето пенкало:

3 години

6.4.Посебни мерки на претпазливост за чување

Да се чува во ладилник (2°C - 8°C).

Да не се замрзнува.

Претходно наполнетиот(те) шприц(ови) или претходно наполнетото(ите) пенкало(а) да се чува во надворешното пакување за да се заштити од светлина. АЈОВИ може да не се чува во ладилник до 7 дена на температура до 30°C. АЈОВИ мора да се отстрани ако бил надвор од ладилник подолго од 7 дена.

6.5.Природа и содржина на пакувањето

Претходно наполнет шприц

1,5 mL раствор во стаклен шприц тип I од 2,25 mL со затворац за клипот (бромобутил гума) и игла.

Големина на пакување: 1 претходно наполнет шприц

Претходно наполнето пенкало



Претходно наполнетото пенкало содржи 1,5 mL раствор во стаклен шприц тип I од 2,25 mL со затворац за клипот (бромобутил гума) и игла.

Големини на пакување: 1 претходно наполнето пенкало.

6.6.Посебни мерки за претпазливост при отстранување на лекот и ракување со него

Упатства за употреба

Деталните упатства за употреба дадени на крајот на упатството за употреба мора внимателно да се следат чекор по чекор.

Претходно наполнетиот шприц и претходно наполнетото пенкало се наменети само за еднократна употреба.

АЈОВИ не треба да се употребува ако растворот е заматен, ја има променето бојата, или пак содржи честички.

АЈОВИ не треба да се употребува ако растворот бил замрзнат.

Претходно наполнетиот шприц и претходно наполнетото пенкало не треба да се тресат.

Отстранување

Секој неупотребен лек или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

Ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје

Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

1 претходно наполнето пенкало x 1,5 ml раствор/кутија: 11-4355/1

1 претходно наполнет шприц x 1,5 ml раствор/кутија: 11-4356/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО

04.2021

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2023 година



