

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AJOVY
225 mg
otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
fremanezumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Napunjena brizgalica

Jedna napunjena brizgalica sadrži 225 mg fremanezumaba.

Fremanezumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) pomoću tehnologije rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina s pH od 5,5 i osmolalnošću od 300-450 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

AJOVY je indiciran za profilaksu migrene u odraslih koji imaju migrenu najmanje 4 dana na mjesec.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju migrene.

Doziranje

Dostupne su dvije mogućnosti doziranja:

- 225 mg jedanput mjesečno (mjesečno doziranje) ili
- 675 mg svaka tri mjeseca (kvartalno doziranje)

Kod prijelaza na drugi režim doziranja, prvu dozu novog režima treba primijeniti na sljedeći datum doziranja prema rasporedu prethodnog režima.

Kad se započinje s liječenjem fremanezumabom, može se istodobno nastaviti s preventivnim liječenjem migrene, ako liječnik koji propisuje lijek to smatra potrebnim (vidjeti dio 5.1).

Korist od liječenja treba procijeniti unutar 3 mjeseca od početka liječenja. Sve daljnje odluke o nastavku liječenja donose se ovisno o slučaju pojedinog bolesnika. Nakon toga preporučuje se redovito procjenjivati potrebu za nastavkom liječenja.

Propuštena doza

Ako je injekcija fremanezumaba propuštena na planirani datum, doziranje je potrebno nastaviti što je prije moguće prema indiciranoj dozi i režimu. Ne smije se primijeniti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni fremanezumaba u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina. Na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike, nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka AJOVY u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Subkutano.

AJOVY je namijenjen samo za subkutanu injekciju. AJOVY se može ubrizgati u područja abdomena, bedra ili nadlaktice koja nisu osjetljiva, natučena, crvena ili otvrdnula. Za višestruke injekcije, potrebno je mijenjati mjesta primjene injekcije.

Bolesnici mogu davati injekcije sami sebi ako su im zdravstveni radnici pokazali tehniku samoprimjene supkutane injekcije. Za daljnje upute o primjeni, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti

Anafilaktičke reakcije zabilježene su rijetko uz fremanezumab (vidjeti dio 4.8). Reakcije su se većinom javile unutar 24 sata od primjene, ali neke od njih su se javile s odgodom. Bolesnike je potrebno upozoriti na simptome povezane s reakcijama preosjetljivosti. Ako se javi ozbiljna reakcija preosjetljivosti, potrebno je započeti odgovarajuću terapiju, a liječenje fremanezumabom ne smije se nastaviti (vidjeti dio 4.3).

Ozbiljne kardiovaskularne bolesti

Bolesnici s određenim ozbiljnim kardiovaskularnim bolestima bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka o sigurnosti primjene u tih bolesnika.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna klinička ispitivanja interakcija lijeka AJOVY s drugim lijekovima. S obzirom na svojstva fremanezumaba, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima. Nadalje, istodobna primjena terapije za akutnu migrenu (osobito analgetika, ergot alkaloida i triptana) i lijekova za prevenciju migrene tijekom kliničkih ispitivanja nije utjecala na farmakokinetiku fremanezumaba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka AJOVY u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka AJOVY tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se fremanezumab u majčino mlijeko. Poznato je da se ljudski IgG izlučuje u majčino mlijeko tijekom prvih dana nakon porođaja i ubrzo nakon toga smanjuje na niske koncentracije; posljedično tome, ne može se isključiti rizik za dojenčad tijekom tog kratkog razdoblja. Nakon toga, primjena fremanezumaba tijekom dojenja može se razmotriti samo ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti u ljudi. Dostupni neklinički podaci ne ukazuju na učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

AJOVY ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno je više od 2500 bolesnika (više od 1900 bolesnik-godina) bilo liječeno lijekom AJOVY u registracijskim ispitivanjima. Više od 1400 bolesnika bilo je liječeno tijekom najmanje 12 mjeseci.

Često prijavljene nuspojave bile su lokalne reakcije na mjestu injekcije (bol [24%], induracija [17%], eritem [16%] i pruritus [2%]).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i prijava nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. Kategorije učestalosti temelje se na sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane prema učestalosti, počevši od najučestalijih reakcija.

Za lijeka AJOVY utvrđene su sljedeće nuspojave (tablica 1).

Tablica 1: Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	manje često	reakcije preosjetljivosti poput osipa, pruritusa, urtikarije i oticanja

	rijetko	anafilaktička reakcija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrlo često	bol na mjestu injekcije
		induracija na mjestu injekcije
		eritem na mjestu injekcije
	često	pruritus na mjestu injekcije
	manje često	osip na mjestu injekcije

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu injekcije

Najčešće uočene lokalne reakcije na mjestu injekcije bile su bol, induracija i eritem. Sve lokalne reakcije na mjestu injekcije bile su prolazne i većinom blage do umjerene težine. Bol, induracija i eritem su obično bili uočeni odmah nakon injekcije, dok su se pruritus i osip pojavili unutar medijana od 24 odnosno 48 sati. Sve reakcije na mjestu injekcije nestale su većinom unutar nekoliko sati ili dana. Reakcije na mjestu injekcije uglavnom nisu zahtijevale prekid primjene lijeka.

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti

Anafilaktičke reakcije zabilježene su rijetko. Te reakcije većinom su se javile unutar 24 sata, ali neke od njih su se javile s odgodom.

Imunogenost

U placebom kontroliranim ispitivanjima 0,4% bolesnika (6 od 1701) liječenih fremanezumabom razvilo je protutijela protiv lijeka (engl. *anti-drug antibodies*, ADA). Protutijela su imala nizak titar. Jedan od tih 6 bolesnika razvio je neutralizirajuća protutijela. Kod 12-mjesečnog liječenja protutijela protiv lijeka bila su detektirana u 2,3% bolesnika (43 od 1888) uz 0,95% bolesnika u kojih su se razvila neutralizirajuća protutijela. Sigurnost i djelotvornost fremanezumaba nisu promijenjene uslijed razvoja protutijela protiv lijeka.

Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijeka

Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu,

ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojavu lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima intravenski su bile primijenjene doze do 2000 mg bez toksičnosti koja ograničuje dozu (engl. *dose-limiting toxicity*). U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika u pogledu pojave bilo kojih znakova ili simptoma nuspojava i provesti odgovarajuće simptomatsko liječenje ako je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, antagonisti peptida povezanog s genom za kalcitonin. ATK oznaka: N02CD03.

Mehanizam djelovanja

Fremanezumab je humanizirano monoklonsko protutijelo IgG2 Δ a/kapa dobiveno od mišjeg prekursora. Fremanezumab se selektivno veže na ligand peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) i blokira vezanje oba izooblika CGRP-a (α - i β -CGRP) na receptor za CGRP. Iako nije poznat točan mehanizam djelovanja kojim fremanezumab sprečava napadaje migrene, vjeruje se da se prevencija migrene postiže njegovim učinkom na modulaciju trigeminalnog sustava. Pokazano je da se razine CGRP-a značajno povisuju tijekom migrene i vraćaju na normalu pri nestanku glavobolje.

Fremanezumab je visoko specifičan za CGRP i ne veže se na vrlo srodne članove obitelji (npr. amilin, kalcitonin, intermedin i adrenomedulin).

Klinička djelotvornost i sigurnost

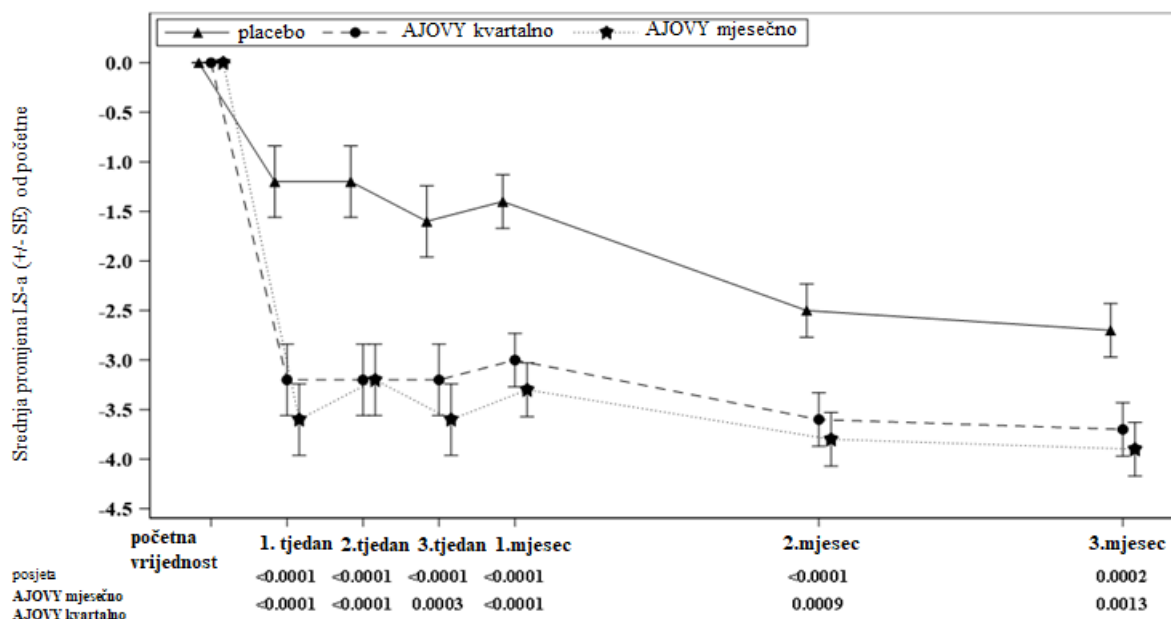
Djelotvornost fremanezumaba bila je ocijenjena u dva randomizirana, 12-tjedna, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III u odraslih bolesnika s epizodnom (Ispitivanje 1) i kroničnom migrenom (Ispitivanje 2). Uključeni bolesnici imali su, prema dijagnostičkim kriterijima Međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD-III), migrenu (sa ili bez aure) u anamnezi najmanje 12 mjeseci. Stariji bolesnici (>70 godina), bolesnici koji koriste opioide ili barbiturate više od 4 dana na mjesec te bolesnici koji su imali infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult i tromboembolijske događaje bili su isključeni.

Ispitivanje epizodne migrene (Ispitivanje 1)

Djelotvornost fremanezumaba kod epizodne migrene bila je ocijenjena u randomiziranom, multicentričnom, 12-tjednom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju (Ispitivanje 1). U ispitivanje su bili uključeni odrasli s anamnezom epizodne migrene (manje od 15 dana s glavoboljom na mjesec). Ukupno je bilo randomizirano 875 bolesnika (742 žene, 133 muškarca) u jednu od tri skupine: 675 mg fremanezumaba svaka tri mjeseca (kvartalno, n=291), 225 mg fremanezumaba jedanput na mjesec (mjesečno, n=290) ili mjesečna primjena placeba (n=294) primijenjenog supkutanim injekcijom. Demografske karakteristike i značajke bolesti na početku ispitivanja bile su ravnomjerno raspoređene i usporedive između skupina ispitivanja. Bolesnici su imali medijan dobi od 42 godine (raspon: od 18 do 70 godina), 85% njih su bile žene, a 80% bijelci. Srednja vrijednost učestalosti migrene na početku ispitivanja iznosila je približno 9 dana s migrenom na mjesec. Bolesnicima je tijekom ispitivanja bilo dozvoljeno uzimati terapiju za akutne glavobolje. Podskupini bolesnika (21%) također je bilo dozvoljeno istodobno primijeniti jedan od uobičajeno korištenih lijekova za preventivnu terapiju (beta-blokatori, blokator kalcijevih kanala/benzociklohepten, antidepresivi, antikonvulzivi). Sveukupno je 19% bolesnika prethodno uzimalo topiramate. Dvostruko slijepo, 12-tjedno razdoblje liječenja završio je ukupno 791 bolesnik.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u pogledu prosječnog mjesečnog broja dana s migrenom tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja. Ključne mjere sekundarnog ishoda bile su postizanje najmanje 50%-tnog smanjenja od početne vrijednosti mjesečnih dana s migrenom (50%-tna stopa terapijskog odgovora), srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti rezultata na testu MIDAS koji ispunjavaju sami bolesnici i promjena u prosječnom mjesečnom broju dana s primjenom lijeka protiv akutne glavobolje u odnosu na početnu vrijednost. I mjesečni i kvartalni režimi doziranja fremanezumaba pokazali su statistički značajno i klinički značajno poboljšanje od početne vrijednosti u usporedbi s placebom za ključne mjere ishoda (vidjeti tablicu 2). Učinak je također nastupio već od prvog mjeseca i održao se tijekom razdoblja liječenja (vidjeti sliku 1).

Slika 1: Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u prosječnom mjesečnom broju dana s migrenom tijekom Ispitivanja 1



Srednja vrijednost na početku ispitivanja (prosječan mjesečni broj dana s migrenom): placebo: 9,1; AJOVY kvartalno: 9,2; AJOVY mjesečno: 8,9

Tablica 2: Ključni ishodi djelotvornosti u Ispitivanju 1 za epizodnu migrenu

Mjera ishoda djelotvornosti	Placebo (n=290)	Fremanezumab 675 mg kvartalno (n=288)	Fremanezumab 225 mg mjesečno (n=287)
MMD			
srednja vrijednost promjene ^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)
početna vrijednost (SD)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo) ^c	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
MHD			
srednja vrijednost promjene ^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)
početna vrijednost (SD)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo) ^c	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
50%-tna stopa terapijskog odgovora za MMD			
postotak [%]	27,9%	44,4%	47,7%
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo)	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
75%-tna stopa terapijskog odgovora za MMD			
postotak [%]	9,7%	18,4%	18,5%
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo)	-	<i>p</i> =0,0025	<i>p</i> =0,0023
Ukupan MIDAS			
srednja vrijednost			

promjene ^a (95% CI) početna vrijednost (SD)	-17,5 (-20,62; -14,47) 37,3 (27,75)	-23,0 (-26,10; -19,82) 41,7 (33,09)	-24,6 (-27,68; -21,45) 38 (33,30)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placeba) ^a	-	<i>p</i> =0,0023	<i>p</i> <0,0001
MAHMD srednja vrijednost promjene ^a (95% CI) TD (95% CI) ^b početna vrijednost (SD)	-1,6 (-2,04; -1,20) - 7,7 (3,60)	-2,9 (-3,34; -2,48) -1,3 (-1,73; -0,78) 7,7 (3,70)	-3,0 (-3,41; -2,56) -1,3 (-1,81; -0,86) 7,7 (3,37)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placeba) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); MAHMD = mjesečni dani primjene lijeka protiv akutne glavobolje (engl. *monthly acute headache medication days*); MHD = mjesečni dani s glavoboljom najmanje umjerene težine (engl. *monthly headache days of at least moderate severity*); MIDAS = ocjena onesposobljenosti uslijed migrene (engl. *Migraine Disability Assessment*); MMD = mjesečni dani s migrenom (engl. *monthly migraine days*); SD = standardna devijacija; TD = terapijska razlika (engl. *treatment difference*)

^a Srednja vrijednost promjene i vrijednosti CI za sve mjere ishoda temelje se na modelu ANCOVA koji je uključivao liječenje, spol, regiju i primjenu lijeka za preventivnu terapiju na početku ispitivanja (da/ne) kao fiksne učinke, a odgovarajuću početnu vrijednost i godine od pojave migrene kao kovarijate.

^b Terapijska razlika temelji se na analizi MMRM s liječenjem, spolom, regijom, primjenom lijeka za preventivnu terapiju na početku ispitivanja (da/ne) i mjesecima liječenja kao fiksnim učincima te odgovarajućom početnom vrijednošću i godinama od pojave migrene kao kovarijatama.

U bolesnika na istodobnoj primjeni drugog lijeka za preventivnu terapiju migrene, terapijska razlika u smanjenju mjesečnih dana s migrenom (MMD) uočena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -1,8 dana (95% CI: -2,95; -0,55), a između fremanezumaba 225 mg mjesečno i placebo -2,0 dana (95% CI: -3,21; -0,86).

U bolesnika koji su prethodno uzimali topiramatom, terapijska razlika u smanjenju mjesečnih dana s migrenom (MMD) uočena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -2,3 dana (95% CI: -3,64; -1,00), a između fremanezumaba 225 mg mjesečno i placebo -2,4 dana (95% CI: -3,61; -1,13).

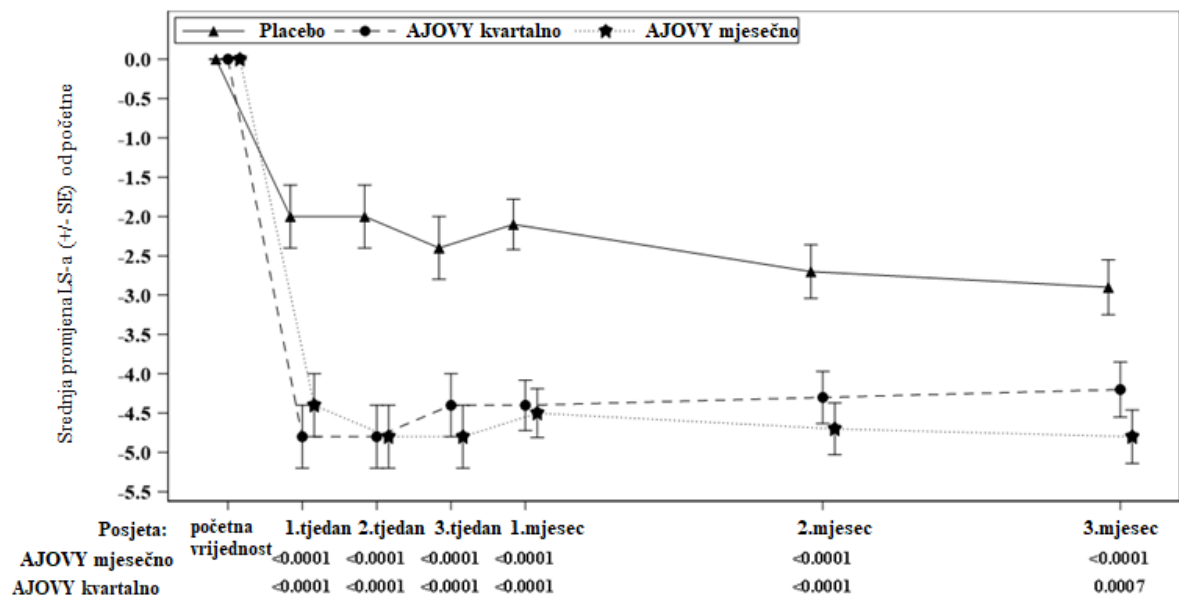
Ispitivanje kronične migrene (Ispitivanje 2)

Fremanezumab je kod kronične migrene bio ocijenjen u randomiziranom, multicentričnom, 12-tjednom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju (Ispitivanje 2). Ispitivana populacija uključivala je odrasle s anamnezom kronične migrene (15 ili više dana s glavoboljom na mjesec). Ukupno je bilo randomizirano 1130 bolesnika (991 žena, 139 muškaraca) u jednu od tri skupine: 675 mg fremanezumaba početne doze nakon koje je uslijedilo 225 mg fremanezumaba jedanput na mjesec (mjesečno, n=379), 675 mg fremanezumaba svaka tri mjeseca (kvartalno, n=376) ili mjesečna primjena placebo (n=375) primijenjenog supkutanom injekcijom. Demografske karakteristike i značajke bolesti na početku ispitivanja bile su ravnomjerno raspoređene i usporedive između skupina ispitivanja. Bolesnici su imali medijan dobi od 41 godinu (raspon: od 18 do 70 godina), 88% njih su bile žene, a 79% bijelci. Srednja vrijednost učestalosti glavobolje na početku ispitivanja iznosila je približno 21 dan s glavoboljom na mjesec (od toga je bilo 13 dana s glavoboljom najmanje umjerene težine). Bolesnicima je tijekom ispitivanja bilo dozvoljeno uzimati terapiju za akutne glavobolje. Podskupini bolesnika (21%) također je bilo dozvoljeno istodobno primijeniti jedan od uobičajeno korištenih lijekova za preventivnu terapiju (beta-blokatori, blokator kalcijevih kanala/benzociklohepten, antidepresivi, antikonvulzivi). Sveukupno je 30% bolesnika prethodno uzimalo topiramatom, a 15% njih onabotulinski toksin A. Ukupno je 1034 bolesnika završilo 12-tjedno, dvostruko slijepo razdoblje liječenja.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u pogledu prosječnog mjesečnog broja dana s glavoboljom najmanje umjerene težine tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja. Ključne mjere sekundarnog ishoda bile su postizanje najmanje 50%-tnog smanjenja od početne vrijednosti u pogledu mjesečnih dana s glavoboljom najmanje umjerene težine (50%-tna stopa terapijskog odgovora), srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti rezultata testa HIT-6 koji ispunjavaju bolesnici i promjena u prosječnom mjesečnom broju dana s primjenom lijeka protiv akutne glavobolje u odnosu na početnu vrijednost. I mjesečni i kvartalni režimi doziranja fremanezumaba pokazali su statistički značajno i klinički značajno poboljšanje od početne vrijednosti u

usporedbi s placeboom za ključne mjere ishoda (vidjeti Tablicu 3). Učinak je također nastupio već od prvog mjeseca i održao se tijekom razdoblja liječenja (vidjeti sliku 2).

Slika 2: Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u prosječnom mjesečnom broju dana s glavoboljom najmanje umjerene težine za Ispitivanje 2



Srednja vrijednost na početku ispitivanja (prosječan mjesečni broj dana s glavoboljom najmanje umjerene težine): placebo: 13,3; AJOVY kvartalno: 13,2; AJOVY mjesečno: 12,8.

Tablica 3: Ključni ishodi djelotvornosti u Ispitivanju 2 za kroničnu migrenu

Mjera ishoda djelotvornosti	Placebo (n=371)	Fremanezumab 675 mg kvartalno (n=375)	Fremanezumab 225 mg mjesečno uz početnu dozu od 675 mg (n=375)
MHD srednja vrijednost promjene ^a (95% CI) TD (95% CI) ^b početna vrijednost (SD)	-2,5 (-3,06; -1,85) - 13,3 (5,80)	-4,3 (-4,87; -3,66) -1,8 (-2,45; -1,13) 13,2 (5,45)	-4,6 (-5,16; -3,97) -2,1 (-2,77; -1,46) 12,8 (5,79)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo) ^c	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
MMD srednja vrijednost promjene ^a (95% CI) TD (95% CI) ^b početna vrijednost (SD)	-3,2 (-3,86; -2,47) - 16,3 (5,13)	-4,9 (-5,59; -4,20) -1,7 (-2,44; -0,92) 16,2 (4,87)	-5,0 (-5,70; -4,33) -1,9 (-2,61; -1,09) 16,0 (5,20)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo) ^c	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
50%-tna stopa terapijskog odgovora za MHD postotak [%]	18,1%	37,6%	40,8%
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo)	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
75%-tna stopa terapijskog odgovora za MHD postotak [%]	7,0%	14,7%	15,2%

<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo)	-	<i>p</i> =0,0008	<i>p</i> =0,0003
Ukupan HIT-6			
srednja vrijednost promjene ^a (95% CI)	-4,5 (-5,38; -3,60)	-6,4 (-7,31; -5,52)	-6,7 (-7,71; -5,97)
početna vrijednost (SD)	64,1 (4,79)	64,3 (4,75)	64,6 (4,43)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo) ^b	-	<i>p</i> =0,0001	<i>p</i> <0,0001
MAHMD			
srednja vrijednost promjene ^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)
početna vrijednost (SD)	13,0 (6,89)	13,1 (6,79)	13,1 (7,22)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo) ^b	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

CI = interval pouzdanosti; HIT-6 = test utjecaja glavobolje (engl. *Headache Impact Test*); MAHMD = mjesečni dani primjene lijeka protiv akutne glavobolje; MHD = mjesečni dani s glavoboljom od najmanje umjerene težine; MMD = mjesečni dani s migrenom; SD = standardna devijacija; TD = terapijska razlika

^a Srednja vrijednost promjene i vrijednosti CI za sve mjere ishoda temelje se na modelu ANCOVA koji je uključivao liječenje, spol, regiju i primjenu lijeka za preventivnu terapiju na početku ispitivanja (da/ne) kao fiksne učinke, a odgovarajuću početnu vrijednost i godine od pojave migrene kao kovarijate.

^b Terapijska razlika temelji se na analizi MMRM s liječenjem, spolom, regijom, primjenom lijeka za preventivnu terapiju na početku ispitivanja (da/ne) i mjesecima liječenja kao fiksnim učincima te odgovarajućom početnom vrijednošću i godinama od pojave migrene kao kovarijatama.

U bolesnika na istodobnoj primjeni drugog lijeka za preventivnu terapiju migrene, terapijska razlika u smanjenju mjesečnih dana s glavoboljom (MHD) najmanje umjerene težine uočena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -1,3 dana (95% CI: -2,66; 0,03), a između fremanezumaba 225 mg mjesečno uz početnu dozu od 675 mg i placebo bila je -2,0 dana (95% CI: -3,27; -0,67).

U bolesnika koji su prethodno uzimali topiramata, terapijska razlika u smanjenju mjesečnih dana s glavoboljom (MHD) najmanje umjerene težine uočena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -2,7 dana (95% CI: -3,88; -1,51), a između fremanezumaba 225 mg mjesečno uz početnu dozu od 675 mg i placebo bila je -2,9 dana (95% CI: -4,10; -1,78). U bolesnika koji su prethodno primali onabotulinski toksin A, terapijska razlika u smanjenju mjesečnih dana s glavoboljom (MHD) najmanje umjerene težine uočena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -1,3 dana (95% CI: -3,01; -0,37), a između fremanezumaba 225 mg mjesečno uz početnu dozu od 675 mg i placebo bila je -2,0 dana (95% CI: -3,84; -0,22).

Približno 52% bolesnika u ispitivanju uzimalo je prekomjernu količinu lijekova za akutnu glavobolju. Uočena terapijska razlika u smanjenju mjesečnih dana s glavoboljom (MHD) najmanje umjerene težine između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo u tih bolesnika bila je -2,2 dana (95% CI: -3,14; -1,22), a između fremanezumaba 225 mg mjesečno uz početnu dozu od 675 mg i placebo bila je -2,7 dana (95% CI: -3,71; -1,78).

Dugoročno ispitivanje (Ispitivanje 3)

U svih bolesnika s epizodnom i kroničnom migrenom, djelotvornost je bila održana do 12 dodatnih mjeseci u dugoročnom ispitivanju (Ispitivanje 3) u kojem su bolesnici primali 225 mg fremanezumaba mjesečno ili 675 mg kvartalno. U Ispitivanju 3 je 79% bolesnika dovršilo 12-mjesečno razdoblje liječenja. Nakon združivanja podataka iz dvaju režima doziranja bilo je uočeno smanjenje za 6,6 mjesečnih dana s migrenom nakon 15 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost u Ispitivanju 1 i Ispitivanju 2. Od bolesnika koji su završili Ispitivanje 3, njih 61% postiglo je 50%-tni odgovor u posljednjem mjesecu ispitivanja. Tijekom 15-mjesečnog združenog razdoblja liječenja nije uočen sigurnosni signal.

Intrinzični i ekstrinzični faktori

Djelotvornost i sigurnost fremanezumaba bila je dokazana bez obzira na dob, spol, rasu, istodobnu primjenu lijekova za preventivnu terapiju (beta-blokatori, blokator kalcijevih kanala/benzociklohepten,

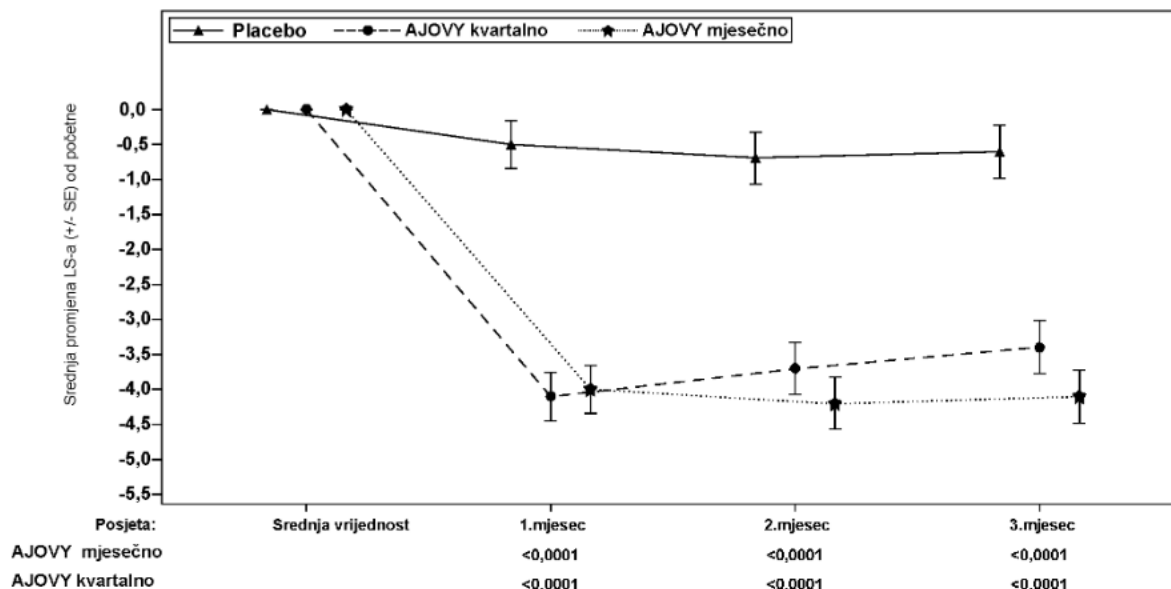
antidepresivi, antikonvulzivi), primjenu topiramata ili onabotulinjskog toksina A u prošlosti te pretjeranu primjenu lijekova protiv akutne glavobolje. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni fremanezumaba u bolesnika u dobi ≥ 65 godina (2% bolesnika).

Migrena koju je teško liječiti

Djelotvornost i sigurnost fremanezumaba u ukupno 838 bolesnika s epizodnom ili kroničnom migrenom i dokumentiranim neodgovarajućim odgovorom na dvije do četiri skupine lijekova prethodno uzimanih za preventivnu terapiju migrene procijenjene su u randomiziranom ispitivanju (Ispitivanje 4), koje se sastojalo od 12-tjednog razdoblja dvostruko slijepog, placebo kontroliranog liječenja nakon kojeg je uslijedilo 12-tjedno razdoblje otvorenog liječenja.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u pogledu prosječnog mjesečnog broja dana s migrenom tijekom 12-tjednog dvostruko slijepog razdoblja liječenja. Ključne mjere sekundarnog ishoda bile su postizanje najmanje 50%-tnog smanjenja od početne vrijednosti u pogledu mjesečnih dana s migrenom, srednja vrijednost promjene od početnog prosječnog mjesečnog broja dana s glavoboljom najmanje umjerene jačine i promjena od početnog prosječnog mjesečnog broja dana s primjenom lijekova protiv akutne glavobolje. I mjesečni i kvartalni režimi doziranja fremanezumaba pokazali su statistički značajno i klinički značajno poboljšanje od početne vrijednosti u usporedbi s placeboom za ključne mjere ishoda. Stoga su rezultati Ispitivanja 4 dosljedni s glavnim otkrićima prethodnih ispitivanja djelotvornosti te dodatno dokazuju djelotvornost u liječenju migrene koju je teško liječiti, uključujući srednju vrijednost smanjenja mjesečnih dana s migrenom (MMD) od -3,7 (95% CI: -4,38; -3,05) s fremanezumabom kvartalno i -4,1 (95% CI: -4,73; -3,41) s fremanezumabom mjesečno u usporedbi s -0,6 (95% CI: -1,25; 0,07) u bolesnika liječenih placeboom. 34% bolesnika liječenih fremanezumabom kvartalno i 34% bolesnika liječenih fremanezumabom mjesečno postigli su najmanje 50%-tno smanjenje MMD-a u usporedbi s 9% bolesnika liječenih placeboom ($p < 0,0001$) tijekom razdoblja liječenja od 12 tjedana. Učinak je također nastupio već od prvog mjeseca i održao se tijekom razdoblja liječenja (vidjeti sliku 3). Tijekom 6-mjesečnog razdoblja liječenja nije uočen sigurnosni signal.

Slika 3: Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u prosječnom mjesečnom broju dana s migrenom za Ispitivanje 4



Srednja vrijednost na početku ispitivanja (prosječan mjesečni broj dana s migrenom): placebo: 14,4, AJOVY kvartalno: 14,1, AJOVY mjesečno: 14,1.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka AJOVY u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za prevenciju migrenskih glavobolja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratnih supkutanih primjena 225 mg i 675 mg fremanezumaba, medijan vremena do maksimalnih koncentracija (t_{max}) u zdravih ispitanika iznosio je 5 do 7 dana. Apsolutna bioraspoloživost fremanezumaba nakon supkutane primjene 225 mg i 900 mg u zdravih ispitanika bila je 55% (\pm SD od 23%) do 66% (\pm SD od 26%). Proporcionalnost doze na temelju populacijske farmakokinetike bila je uočena između 225 mg i 675 mg. Stanje dinamičke ravnoteže bilo je postignuto za približno 168 dana (oko 6 mjeseci) nakon režima doziranja od 225 mg mjesečno i 675 mg kvartalno. Medijan omjera nakupljanja na temelju režima doziranja jedanput mjesečno i jedanput kvartalno iznosi približno 2,4 odnosno 1,2.

Distribucija

Pod pretpostavkom da za populaciju bolesnika prema procjeni na temelju modela vrijedi bioraspoloživost od 66% (\pm SD od 26%), volumen distribucije kod tipičnog bolesnika iznosio je 3,6 l (35,1% CV) nakon supkutane primjene 225 mg, 675 mg i 900 mg fremanezumaba.

Biotransformacija

Slično drugim monoklonskim protutijelima, očekuje se da će fremanezumab biti razgrađen enzimskom proteolizom na male peptide i aminokiseline.

Eliminacija

Pod pretpostavkom da za populaciju bolesnika prema procjeni na temelju modela vrijedi bioraspoloživost od 66% (\pm SD od 26%), središnji klirens kod tipičnog bolesnika iznosio je 0,09 l na dan (23,4% CV) nakon supkutane primjene 225 mg, 675 mg i 900 mg fremanezumaba. Nastali mali peptidi i aminokiseline mogu biti ponovno upotrijebljeni u tijelu za *de novo* sintezu proteina ili se izlučuju putem bubrega. Fremanezumab ima procijenjeni poluvijek od 30 dana.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike s osvrtom na dob, rasu, spol i težinu bila je provedena na podacima 2546 ispitanika. Očekuje se približno dvostruko veća izloženost u najnižem kvartilu tjelesne težine (43,5 do 60,5 kg) u usporedbi s najvišim kvartilom tjelesne težine (84,4 do 131,8 kg). Međutim, tjelesna težina nije vidljivo utjecala na kliničku djelotvornost na temelju analiza izloženosti i odgovora u bolesnika s epizodnom i kroničnom migrenom. Nisu potrebne prilagodbe doze fremanezumaba. Nema dostupnih podataka o odnosu izloženosti i djelotvornosti u ispitanika tjelesne težine >132 kg.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Budući da za monoklonska protutijela nije poznato da se izlučuju putem bubrega ili metaboliziraju u jetri, ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega i jetre utjecati na farmakokinetiku fremanezumaba. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) nisu ispitani. Analiza integriranih podataka populacijske farmakokinetike iz kliničkih ispitivanja lijeka AJOVY nije otkrila razliku u farmakokinetici fremanezumaba u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Budući da je fremanezumab monoklonsko protutijelo, nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin

L-histidinklorid hidrat

saharoza

dinatrijeva sol etilendiamintetraacetatne kiseline (EDTA) dihidrat

polisorbat 80 (E 433)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Napunjena brizgalica

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu napunjenu brizgalicu u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

AJOVY se može čuvati izvan hladnjaka do 7 dana na temperaturi do 30 °C.

AJOVY se mora baciti ako je bio izvan hladnjaka dulje od 7 dana.

Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se više ne smije se vratiti u hladnjak.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena brizgalica

Napunjena brizgalica sadrži 1,5 ml otopine u štrcaljki od stakla tipa I zapremnine 2,25 ml, s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom.

Veličine pakiranja 1 napunjena brizgalica.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu

Detaljne upute za primjenu sadržane na kraju upute o lijeku moraju se pažljivo slijediti korak po korak.

Napunjena brizgalica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

AJOVY se ne smije primijeniti ako je otopina zamučena ili promijenjene boje ili ako sadrži čestice.

AJOVY se ne smije primijeniti ako je otopina bila zamrznuta.

Napunjena brizgalica ne smije se protresati.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz

recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja

7. Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet

PLIVA d.o.o. Sarajevo
Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište):

Teva Pharmaceuticals Europe B.V
Busweg 1, 2031 DA Haarlem, Nizozemska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Merckle GmbH Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm , Njemačka

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-11889/23 od 03.02.2025. god.