

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Aimovig[®], 70 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu
INN: erenumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni pen sadrži 70 mg erenumaba u 1 mL.

Erenumab je potpuno humano IgG2 monoklonsko antitelo proizvedeno primenom rekombinantne DNK tehnologije na ćelijama ovarijuma kineskih hrčaka.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.

Rastvor je bistar do opalescentan, bezbojan do svetložute boje, i praktično bez čestica

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Aimovig je indikovano u profilaksi migrene kod odraslih osoba koje imaju migrenu najmanje 4 dana mesečno.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje je potrebno da započne lekar koji ima iskustva sa dijagnozom i terapijom migrene.

Doziranje

Lečenje je namenjeno pacijentima koji kada započnu lečenje erenumabom imaju migrenu najmanje 4 dana mesečno.

Preporučena doza je 70 mg erenumaba na svake 4 nedelje. Neki pacijenti mogu da imaju korist od doze 140 mg na svake 4 nedelje (videti odeljak 5.1).

Jedna doza od 140 mg se daje kao dve supkutane injekcije od 70 mg.

Klinička ispitivanja su pokazala da je većina pacijenata koji su imali odgovor na terapiju, imala kliničku korist u okviru 3 meseca od početka terapije. Trebalo bi razmotriti obustavu lečenja kod pacijenata koji nisu imali odgovor na terapiju nakon 3 meseca lečenja. Nakon toga, preporučuje se da se vrši redovna procena da li je lečenje potrebno nastaviti.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (65 godina i stariji)

Lek Aimovig nije ispitivan kod starijih pacijenata. Nije potrebno prilagođavanje doze, jer godine ne utiču na farmakokinetiku erenumaba.

Oštećenje funkcije bubrega / jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Aimovig kod dece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Aimovig je namenjen za supkutanu upotrebu.

Lek Aimovig je namenjen da ga pacijent nakon adekvatne obuke sam primenjuje. Takođe, injekcije može davati i druga osoba koja je dobila adekvatna uputstva. Injekcija se može primeniti u predeo abdomena, u butinu ili spoljašnji deo nadlaktice (nadalaktica se može koristiti samo ukoliko injekciju daje neko drugi osim pacijenta, videti odeljak 5.2). Mesta primene injekcije je potrebno naizmenično menjati, a injekcije se ne smeju davati u područjima na kojima je koža osetljiva, ima modrice, crvena ili tvrda.

Potrebno je ubrizgati kompletan sadržaj leka Aimovig, napunjeni injekcioni pen. Jedan napunjeni injekcioni pen je namenjen isključivo za jednokratnu upotrebu i izrađen je tako da se isporuči kompletan sadržaj bez bilo kakvog ostatka sadržaja.

Sveobuhvatna uputstva za primenu, navedena su u uputstvu za primenu koje se nalazi u Uputstvu za lek.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijenti sa određenim teškim kardiovaskularnim oboljenjima su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja (videti odeljak 5.1). Nema dostupnih bezbednosnih podataka za ovu grupu pacijenata.

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno evidentirati naziv i broj serije primenjenog leka.

Pojedinci osetljivi na lateks

Zaštitna kapica leka Aimovig, napunjeni injekcioni pen sadrži lateks od suve, prirodne gume, koji može da izazove alergijske reakcije kod pojedinaca osetljivih na lateks.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Na osnovu metaboličkih puteva monoklonskih antitela ne očekuje se efekat na izloženost istovremeno primenjenih lekova. Nije uočena interakcija sa oralnim kontraceptivima (etinilestradiol/norgestimat) ili sumatriptanom u ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primeni erenumaba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primena leka Aimovig tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se erenumab izlučuje u majčino mleko. Poznato je da se humani imunoglobulini G (IgG) izlučuju u majčino mleko tokom prvih nekoliko dana nakon porođaja, što se zatim ubrzo smanjuje na niske koncentracije; posledično, u ovom kratkom periodu, ne može se isključiti rizik po odojče. Nakon toga, treba razmotriti primenu leka Aimovig tokom perioda dojenja samo ukoliko je klinički neophodno.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama su pokazala da nema uticaja na žensku i mušku plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Aimovig nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ukupno je više od 2500 pacijenata (više od 2600 pacijent-godina) bilo lečeno lekom Aimovig u ispitivanjima sprovedenim za registraciju. Od toga je više od 1300 pacijenata bilo izloženo najmanje 12 meseci.

Prijavljene neželjene reakcije na lek za 70 mg i 140 mg, bile su reakcije na mestu primene injekcije (5,6%/4,5%), konstipacija (1,3%/3,2%), mišićni spazmi (0,1%/2,0%) i pruritus (0,7%/1,8%). Većina reakcija bila je blaga ili umerena po težini. Manje od 2% pacijenata u ovim ispitivanjima je prekinulo ispitivanje zbog neželjenih događaja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 1 navedene su neželjene reakcije na lek koje su se javile kod pacijenata lečenih lekom Aimovig tokom 12-nedeljnih placebo kontrolisanih perioda ispitivanja, kao i nakon stavljanja leka u promet. Unutar svake klase sistema organa, neželjene reakcije na lek su poređane po učestalosti, počevši od najučestalijih. U okviru svake grupe po učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u opadajućem redosledu prema ozbiljnosti. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju na lek zasniva se na sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$).

Tabela 1 **Lista neželjenih reakcija**

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Kategorija učestalosti
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti uključujući osip, oticanje/edem i urtikariju	Često
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus ^a	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mišićni spazmi	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcije na mestu primene injekcije ^b	Često
^a Pruritus uključuje preporučene pojmove generalizovani pruritus, pruritus i pruritični osip. ^b Videti u nastavku odeljak "Reakcije na mestu primene injekcije".		

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije na mestu primene injekcije

U integrisanoj, 12-nedeljnoj placebo kontrolisanoj fazi ispitivanja, reakcije na mestu primene injekcije su bile blage i uglavnom prolazne. Bio je jedan slučaj prekida primene leka kod pacijenta koji je primao dozu od 70 mg zbog osipa na mestu primene injekcije. Najčešće reakcije na mestu primene injekcije su bile lokalizovani bol, eritem i pruritus. Bol na mestu primene injekcije se obično povlačio u roku od sat vremena nakon primene.

Reakcije na koži

U integrisanoj 12-nedeljnoj placebo kontrolisanoj fazi ispitivanja, uočeni su slučajevi osipa, pruritusa i oticanja/edema koji nisu bili ozbiljni, i u većini slučajeva su bili blagi i nisu doveli do prekida primene leka.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima, incidenca razvoja antitela na erenumab tokom faze dvostruko slepog lečenja je bila 6,3% (56/884) među ispitanicima koji su primali dozu od 70 mg erenumaba (od kojih je 3 imalo *in vitro* neutrališuću aktivnost) i 2,6% (13/504) među ispitanicima koji su primali dozu od 140 mg erenumaba (od kojih nijedan nije imao *in vitro* neutrališuću aktivnost). Razvoj antitela na erenumab nije imao uticaja na efikasnost ili bezbednost.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

Doze do 280 mg su supkutano primenjene u kliničkim ispitivanjima bez dokaza o dozno-ograničenoj toksičnosti.

U slučaju predoziranja, pacijenta je potrebno lečiti simptomatski i započeti primenu suportivnih mera prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analgetici, antimigrenozni lekovi

ATC šifra: N02CX07

Mehanizam delovanja

Erenumab je humano monoklonsko antitelo koje se vezuje za receptor peptida povezanog sa kalcitoninским genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP). CGRP receptor smešten je na mestima koja su od značaja za patofiziologiju migrene, kao što je trigeminalni ganglion. Erenumab se potentno i specifično takmiči sa vezivanjem CGRP-a i inhibira njegovu funkciju na CGRP receptoru te nema značajnu aktivnost prema drugim receptorima kalcitoninske familije.

CGRP je neuropeptid koji modulira nociceptivnu signalizaciju i vazodilatator koji je povezan sa patofiziologijom migrene. Za razliku od drugih neuropeptida, pokazano je da se nivoi peptida CGRP značajno povećavaju tokom migrene i vraćaju se na normalne nivoe sa ublažavanjem glavobolje. Intravenska infuzija CGRP-a indukuje kod pacijenata glavobolju nalik migreni.

Inhibicija efekata CGRP-a teoretski bi mogla da smanji kompenzatornu vazodilataciju u stanjima koja su povezana sa ishemijskom. Ispitivanje je procenjivalo efekat jednokratne intravenske doze od 140 mg leka Aimovig kod pacijenata sa stabilnom anginom, pri fizičkom naporu pod kontrolisanim uslovima. Lek Aimovig je pokazao slično trajanje fizičkog napora u poređenju sa placeboom i nije doveo do pogoršanja ishemijske miokarda kod tih pacijenata.

Klinička efikasnost i bezbednost

Lek Aimovig (erenumab) je ispitan u dva pivotalna ispitivanja za profilaksu migrene kroz spektar migrene u hroničnoj i epizodnoj migreni. U oba ispitivanja uključeni pacijenti su najmanje 12 meseci imali migrenu u anamnezi (sa ili bez aure) prema dijagnostičkim kriterijumima Međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolje (engl. *International Classification of Headache Disorders*, ICHD-III). Stariji pacijenti (>65 godina), pacijenti sa prekomernom upotrebom opioida u ispitivanju hronične migrene, pacijenti sa prekomernom upotrebom lekova u ispitivanju epizodne migrene, zatim pacijenti sa prethodnim infarktom miokarda, moždanim udarom, prolaznim ishemijskim napadima, nestabilnom anginom, pacijenti koji su bili podvrgnuti operaciji bajpasa koronarne arterije ili drugim procedurama revaskularizacije tokom 12 meseci pre skrininga su bili isključeni iz ispitivanja. Pacijenti sa slabo kontrolisanom hipertenzijom ili BMI >40 su bili isključeni iz ispitivanja 1.

Hronična migrena

Ispitivanje 1

Lek Aimovig (erenumab) je procenjivan kao monoterapija u profilaksi hronične migrene u randomizovanom, multicentričnom, 12-nedeljnom, placeboom kontrolisanom, dvostruko slepom ispitivanju kod pacijenata koji boluju od migrene sa ili bez aure (≥ 15 dana sa glavoboljom mesečno uz ≥ 8 dana sa migrenom mesečno).

Ukupno je 667 pacijenata bilo randomizovano u odnosu 3:2:2 da prime placebo (n = 286) ili 70 mg (n = 191) ili 140 mg (n = 190) erenumaba, stratifikovano prema prisutnosti akutne prekomerne upotrebe lekova (prisutne kod 41% svih pacijenata). Pacijentima je bilo dozvoljeno da koriste terapiju za akutnu glavobolju tokom ispitivanja.

Demografske karakteristike i početne karakteristike bolesti bile su uravnotežene i uporedive između ispitivanih grupa. Pacijenti su imali medijanu godina od 43 godine, 83% bile su žene i 94% pripadnici bele rase. Srednja učestalost migrene na početku bila je oko 18 dana sa migrenom mesečno. Ukupno je u 68% slučajeva jedna ili više prethodnih profilaktičkih farmakoterapija bila neuspešna zbog nedostatka efikasnosti ili slabe podnošljivosti, a u 49% slučajeva je dve ili više prethodnih profilaktičkih farmakoterapija bilo neuspešno zbog nedostatka efikasnosti ili slabe podnošljivosti. Ukupno je 366 (96%) pacijenata u grupi kojoj je primenjivan erenumab i 265 (93%) pacijenata koji su dobijali placebo, završilo ispitivanje (tj. završilo procenu u 12. nedelji).

Smanjenje u srednjem broju dana sa migrenom mesečno u odnosu na placebo uočeno je u mesečnoj analizi od 1. meseca, a u kontrolnoj nedeljnoj analizi uočeno je nastupanje efekata erenumaba od prve nedelje primene.

Slika 1 Promene u broju dana sa migrenom mesečno tokom vremena u odnosu na početnu vrednost u Ispitivanju 1 (uključujući primarni parametar praćenja ishoda u 3. mesecu)

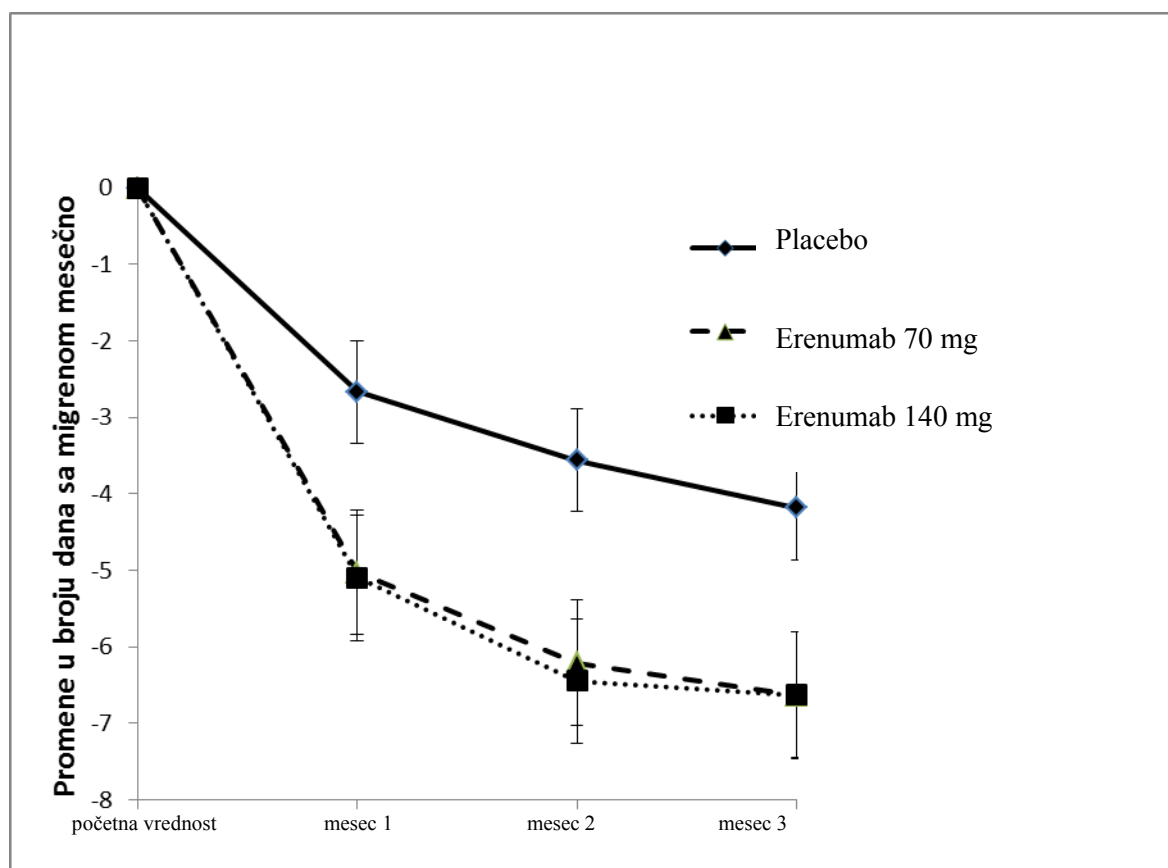


Tabela 2 Promena u efikasnosti i ishodima koje su prijavili pacijenti od početne vrednosti do 12. nedelje u Ispitivanju 1

	Aimovig (erenumab) 140 mg (n = 187)	Aimovig (erenumab) 70 mg (n = 188)	Placebo (n = 281)	Razlike u lečenju (95% CI)	p-vrednost
Ishod u pogledu efikasnosti					
DMM					
Srednja promena (95% CI)	-6,6 (-7,5, -5,8)	-6,6 (-7,5; -5,8)	-4,2 (-4,9, -3,5)	obe -2,5 (-3,5, -1,4)	obe <0,001
Početna vrednost (SD)	17,8 (4,7)	17,9 (4,4)	18,2 (4,7)		
Osobe sa odgovorom ≥50% u DMM					
Procenat [%]	41,2%	39,9%	23,5%	n/a	obe <0,001 ^{a,d}
Osobe sa odgovorom ≥75% u DMM					
Procenat [%]	20,9%	17,0%	7,8%	n/a	n/a ^b
Mesečno broj dana sa akutnom terapijom migrene					
Srednja promena (95% CI)	-4,1 (-4,7, -3,6)	-3,5 (-4,0, -2,9)	-1,6 (-2,1, -1,1)	70 mg: -1,9 (-2,6, -1,1) 140 mg: -2,6 (-3,3, -1,8)	obe <0,001 ^a
Početna vrednost (SD)	9,7 (7,0)	8,8 (7,2)	9,5 (7,6)		
Mere ishoda prema proceni pacijenta					
HIT-6					
Srednja promena ^c (95% CI)	-5,6 (-6,5, -4,6)	-5,6 (-6,5, -4,6)	-3,1 (-3,9, -2,3)	70 mg: -2,5 (-3,7, -1,2) 140 mg: -2,5 (-3,7, -1,2)	n/a ^b
MIDAS ukupno					
Srednja promena ^c (95% CI)	-19,8 (-25,6, -14,0)	-19,4 (-25,2, -13,6)	-7,5 (-12,4, -2,7)	70 mg: -11,9 (-19,3, -4,4) 140 mg: -12,2 (-19,7, -4,8)	n/a ^b
CI = interval pouzdanosti; DMM = broj dana sa migrenom mesečno; HIT-6 = test uticaja glavobolje; MIDAS = procena onesposobljenosti uzrokovane migrenom; n/a – nije primenljivo					
^a Za sekundarne parametre praćenja ishoda, sve p-vrednosti su prijavljene kao neprilagođene p-vrednosti i statistički su od značaja nakon prilagođavanja za višestruka poređenja.					
^b Za eksplorativne parametre praćenja ishoda, nije prikazana p-vrednost.					
^c Za HIT-6: promena i smanjenje u odnosu na početnu vrednost su procenjivani poslednje 4 nedelje 12-nedeljne faze dvostruko slepog ispitivanja. Za MIDAS: promena i smanjenje u odnosu na početnu vrednost su procenjivane tokom 12 nedelja. Za prikupljanje podataka korišćen je period prisećanja od 3 meseca.					
^d p-vrednost je računata na osnovu odnosa verovatnoće.					

Kod pacijenata kod kojih su prethodne jedna ili više profilaktičkih farmakoterapija za migrenu bile neuspešne, razlika u lečenju za smanjenje DMM koja je uočena između erenumaba 140 mg i placeba bila je -3,3 dana (95% CI: -4,6, -2,1), zatim između erenumaba 70 mg i placeba -2,5 dana (95% CI: -3,8, -1,2). Kod pacijenata kod kojih su dve ili više profilaktičkih farmakoterapija bile neuspešne, razlika u lečenju je bila -4,3 dana (95% CI: -5,8; -2,8) između erenumaba 140 mg i placeba i -2,7 dana (95% CI: -4,2, -1,2) između erenumaba 70 mg i placeba. Takođe, veći je bio udeo ispitanika lečenih erenumabom koji su postigli smanjenje DMM od najmanje 50% u poređenju sa placebom u grupi pacijenata kod kojih su jedna ili više profilaktičkih farmakoterapija bile neuspešne (40,8% za 140 mg, 34,7% za 70 mg u odnosu na 17,3% za placebo), uz odnos verovatnoće od 3,3 (95% CI: 2,0; 5,5) za 140 mg i 2,6 (95% CI: 1,6; 4,5) za 70 mg. Kod pacijenata kod kojih su prethodne dve ili više profilaktičkih farmakoterapija bile neuspešne, udeo je bio 41,3% za 140 mg i 35,6% za 70 mg u odnosu na 14,2% za placebo uz odnos verovatnoće od 4,2 (95% CI: 2,2; 7,9) odnosno 3,5 (95% CI: 1,8; 6,6).

Okolo 41% pacijenata u ispitivanju prekomerno je upotrebljavalo lekove. Razlika u lečenju uočena između erenumaba 140 mg i placeba i između erenumaba 70 mg i placeba za smanjenje DMM kod ovih pacijenata bila je -3,1 dana (95% CI: -4,8; -1,4) u oba slučaja, a za smanjenje dana akutne medikacije specifične za migrenu bila je -2,8 (95% CI: -4,2; -1,4) za 140 mg i -3,3 (95% CI: -4,7; -1,9) za 70 mg. Viši je bio udeo

pacijentata u grupi koja je dobijala erenumab koji su postigli smanjenje DMM od najmanje 50% u poređenju sa placebo (34,6% za 140 mg, 36,4% za 70 mg u odnosu na 17,7% za placebo), uz odnos verovatnoće od 2,5 (95% CI: 1,3; 4,9) odnosno 2,7 (95% CI: 1,4; 5,2).

Efikasnost se održala do 1 godine u nastavku Ispitivanja 1 koje je bilo otvoreno, u kojem su pacijenti primali 70 mg i/ili 140 mg erenumaba. 74,1% pacijenata završilo je 52-nedeljni nastavak ispitivanja. Prikupljeno u zbirnim podacima za obe doze, uočeno je smanjenje od -9,3 DMM nakon 52 nedelje u odnosu na početnu vrednost glavnog ispitivanja. 59% pacijenata koji su završili ispitivanje postigli su odgovor od 50% u poslednjem mesecu ispitivanja.

Epizodne migrene

Ispitivanje 2

Lek Aimovig (erenumab) je procenjivan za profilaksu epizodne migrene u randomizovanom, multicentričnom, 24-nedeljnom, placebo kontrolisanom, dvostruko slepom ispitivanju kod pacijenata koji boluju od migrene sa aurom ili bez nje (4-14 dana sa migrenom mesečno).

Ukupno je 955 pacijenata bilo randomizovano u odnosu 1:1:1 na primanje 140 mg (n = 319) ili 70 mg (n = 317) erenumaba ili placebo (n = 319). Pacijentima je bilo dozvoljeno da koriste terapije za akutnu glavobolju tokom ispitivanja.

Demografske i početne karakteristike bolesti bile su uravnotežene i uporedive između ispitivanih grupa. Pacijenti su imali medijanu godina od 42 godine, 85% su bile žene, a 89% su bili pripadnici bele rase. Srednja učestalost migrene na početku bila je otprilike 8 dana sa migrenom mesečno. Ukupno, u 39% slučajeva su jedna ili više prethodnih profilaktičkih farmakoterapija bile neuspešne zbog nedostatka efikasnosti ili slabe podnošljivosti. Ukupno je 294 pacijenata (92%) u 140 mg grupi, 287 (91%) pacijenata u 70 mg grupi i 284 pacijenata (89%) u placebo grupi završilo dvostruko slepu fazu.

Pacijenti lečeni erenumabom imali su klinički relevantno i statistički značajno smanjenje u odnosu na početne vrednosti u učestalosti dana sa migrenom od 4 do 6 meseci (Slika 2) u odnosu na pacijente koji su primali placebo. Razlike u odnosu na placebo uočene su od prvog meseca nadalje.

Slika 2 Promene u broju dana sa migrenom mesečno tokom vremena u odnosu na početnu vrednost u Ispitivanju 2 (uključujući primarni parametar praćenja ishoda tokom 4, 5. i 6. meseca)

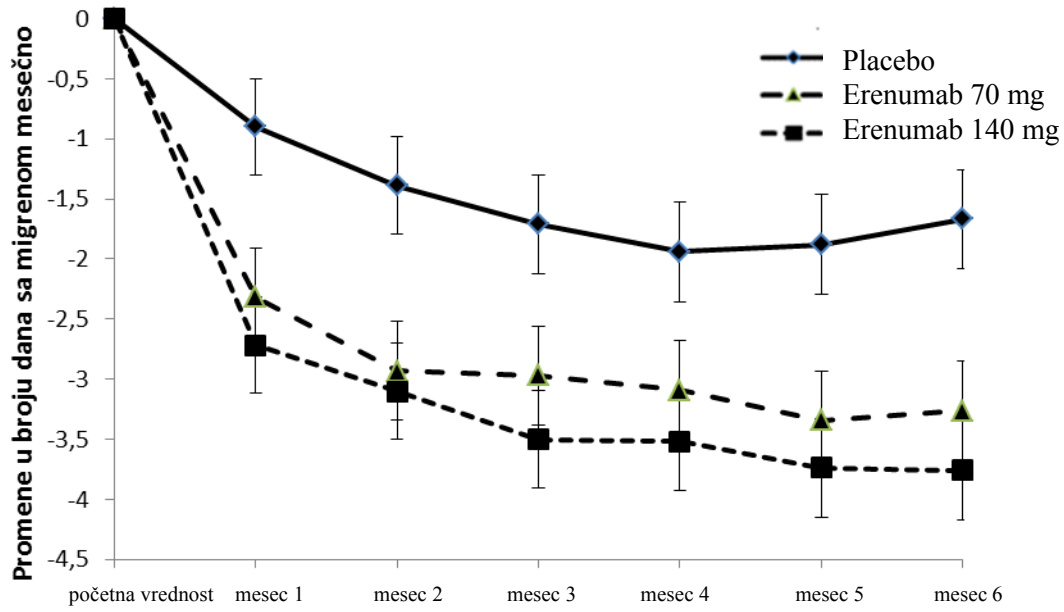


Tabela 3 Promena u efikasnosti i ishodima koje su prijavili pacijenti od početne vrednosti u nedeljama 13-24 u Ispitivanju 2

	Aimovig (erenumab) 140 mg (n = 318)	Aimovig (erenumab) 70 mg (n = 312)	Placebo (n = 316)	Razlika u lečenju (95% CI)	p-vrednost
Ishodi u pogledu efikasnosti					
DMM					
Srednja promena (95% CI)	-3,7 (-4,0, -3,3)	-3,2 (-3,6, -2,9)	-1,8 (-2,2, -1,5)	70 mg: -1,4 (-1,9, -0,9) 140 mg: -1,9 (-2,3, -1,4)	obe <0,001 ^a
Početna vrednost (SD)	8,3 (2,5)	8,3 (2,5)	8,2 (2,5)		
Osobe sa odgovorom					
≥50% u DMM					
Procenat [%]	50,0%	43,3%	26,6%	n/a	obe <0,001 ^{a,d}
Osobe sa odgovorom					
≥75% u DMM					
Procenat [%]	22,0%	20,8%	7,9%	n/a	n/a ^b
Mesečno broj dana sa akutnom terapijom migrene					
Srednja promena (95% CI)	-1,6 (-1,8, -1,4)	-1,1 (-1,3, -0,9)	-0,2 (-0,4, 0,0)	70 mg: -0,9 (-1,2, -0,6) 140 mg: -1,4 (-1,7, -1,1)	obe <0,001 ^a
Početna vrednost (SD)	3,4 (3,5)	3,2 (3,4)	3,4 (3,4)		
Mere ishoda prema proceni pacijenta					
HIT-6					
Srednja promena ^c (95% CI)	-6,9 (-7,6, -6,3)	-6,7 (-7,4, -6,0)	-4,6 (-5,3, -4,0)	70 mg: -2,1 (-3,0, -1,1) 140 mg: -2,3 (-3,2, -1,3)	n/a ^b
MIDAS (izmenjeno) ukupno					
Srednja promena ^c (95% CI)	-7,5 (-8,3, -6,6)	-6,7 (-7,6, -5,9)	-4,6 (-5,5, -3,8)	70 mg: -2,1 (-3,3, -0,9) 140 mg: -2,8 (-4,0, -1,7)	n/a ^b
CI = interval pouzdanosti; DMM = broj dana sa migrenom mesečno; HIT-6 = test uticaja glavobolje; MIDAS = procena onesposobljenosti uzrokovane migrenom; n/a – nije primenljivo					
^a Za sekundarne parametre praćenja ishoda, sve p-vrednosti su prijavljene kao neprilagođene p-vrednosti i statistički su od značaja nakon prilagođavanja za višestruka poređenja.					
^b Za eksplorativne parametre praćenja ishoda, nije prikazana p-vrednost.					
^c Za HIT-6: promena i smanjenje u odnosu na početnu vrednost su procenjivani poslednje 4 nedelje 12-nedeljne faze dvostruko slepog ispitivanja. Za MIDAS: promena i smanjenje u odnosu na početnu vrednost su procenjivane tokom 24 nedelje. Za prikupljanje podataka korišćen je period prisećanja od 1 meseca.					
^d p-vrednost je računata na osnovu odnosa verovatnoće.					

Kod pacijenata kod kojih je jedna ili više profilaktičkih farmakoterapija bila neuspešna, razlika u lečenju za smanjenje DMM između erenumaba 140 mg i placeba bila je -2,5 (95% CI: -3,4; -1,7), zatim između erenumaba 70 mg i placeba -2,0 (95% CI: -2,8; -1,2). Takođe, veći je bio udeo ispitanika lečenih erenumabom koji su postigli smanjenje DMM od najmanje 50% u poređenju sa placebom (39,7% za 140 mg i 38,6% za 70 mg, uz odnos verovatnoće od 3,1 [95% CI: 1,7; 5,5] odnosno 2,9 [95% CI: 1,6; 5,3]).

Efikasnost se održala do 1 godine u aktivnom, ponovo randomizovanom delu Ispitivanja 2. Pacijenti su ponovo randomizovani u fazi aktivnog lečenja (ATP) na 70 mg ili 140 mg erenumaba. 79,8% je završilo celo ispitivanje do 52 nedelje. Smanjenje u danima sa migrenom mesečno u odnosu na početne vrednosti u 52. nedelji bilo je -4,22 u ATP grupi od 70 mg, zatim -4,64 dana u ATP grupi od 140 mg. U 52. nedelji udeo ispitanika koji su postigli smanjenje od ≥50% DMM u odnosu na početne vrednosti bio je 61,0% u ATP grupi od 70 mg, zatim 64,9% u ATP grupi od 140 mg.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Aimovig u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u prevenciji migrenoznih glavobolja (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Erenumab pokazuje nelinearnu kinetiku kao rezultat vezivanja za CGRP-R receptor. Međutim, pri terapijski relevantnim dozama, farmakokinetika erenumaba nakon supkutanog doziranja svake 4 nedelje uglavnom je linearna zbog zasićenja vezivanja za CGRP-R. Supkutana primena doze od 140 mg jednom mesečno i doze od 70 mg jednom mesečno kod zdravih dobrovoljaca rezultovala je srednjim C_{max} (standardna devijacija [SD]) od 15,8 (4,8) mikrograma/mL odnosno 6,1 (2,1) mikrograma/mL i srednjim PIK_{last} (SD) od 505 (139) dan*mikrogram/mL odnosno 159 (58) dan*mikrogram/mL.

Manje od dvostruke akumulacije uočeno je pri najnižim koncentracijama u serumu nakon doza od 140 mg primenjenih supkutano svake 4 nedelje, a najniže koncentracije u serumu približile su se stanju dinamičke ravnoteže nakon 12 nedelja doziranja.

Resorpcija

Nakon jednokratne supkutane doze od 140 mg ili 70 mg erenumaba primenjene kod zdravih odraslih osoba, medijana maksimalnih koncentracija u serumu (engl. *median peak serum concentrations*) postignuta je za 4 do 6 dana, a procenjena apsolutna bioraspodivnost bila je 82%.

Distribucija

Nakon jednokratne intravenske doze od 140 mg, srednji (SD) volumen distribucije tokom terminalne faze (V_z) procenjivan je na 3,86 (0,77) L.

Biotransformacija / Eliminacija

Uočene su dve faze eliminacije za erenumab. Pri niskim koncentracijama eliminacija se uglavnom odvija kroz saturaciono vezivanje za ciljni receptor (CGRP-R), dok se pri višim koncentracijama eliminacija erenumaba uglavnom odvija nespecifičnim proteolitičkim putem. Tokom perioda doziranja erenumab se pretežno eliminiše nespecifičnim proteolitičkim putem sa efektivnim poluvremenom od 28 dana.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) nisu bili ispitivani. Populaciona farmakokinetička analiza objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja leka Aimovig nije ukazala na razliku u farmakokinetici erenumaba kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na one sa normalnom bubrežnom funkcijom (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Erenumab, kao humano monoklonsko antitelo, ne metaboliše se putem enzima citohroma P450 i hepatski klirens nije glavni put klirensa za erenumab (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena sa erenumabom. Erenumab nije farmakološki aktivan kod glodara. Ima biološku aktivnost kod cynomolgus majmuna, ali ta vrsta nije odgovarajući model za procenu tumorogenog rizika. Mutageni potencijal erenumaba nije se procenjivao; međutim, ne očekuje se da će monoklonska antitela promeniti DNK ili hromosome.

U toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza nije bilo neželjenih efekata na polno zrele majmune koji su primali do 150 mg/kg supkutano dva puta nedeljno u periodu do 6 meseci pri sistemskim izloženostima do 123 puta odnosno 246 puta višima od kliničke doze od 140 mg odnosno 70 mg, svake 4 nedelje, na osnovu serumskog PIK-a. Takođe, nije bilo neželjenih efekata na surogatne markere plodnosti (anatomske patološke ili histopatološke promene u reproduktivnim organima) u ovim ispitivanjima.

U ispitivanju reproduktivnosti kod cynomolgus majmuna nije bilo efekata na trudnoću, embrio-fetalni ili postnatalni razvoj (do starosti od 6 meseci) kad je erenumab bio doziran tokom trudnoće pri nivoima izloženosti koji su bili otprilike 17 puta, odnosno 34 puta više od onih postignutih kod pacijenata koji su primali 140 mg, odnosno 70 mg erenumaba svake 4 nedelje na osnovu PIK-a. Merljive serumske koncentracije erenumaba bile su uočene kod novorođenih majmuna na rođenju, što potvrđuje da erenumab, poput drugih IgG antitela, prolazi placentarnu barijeru.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

saharoza;
polisorbat 80;
natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
sirćetna kiselina, glacijalna;
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati napunjeni injekcioni pen u originalnom spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Nakon što se izvadi lek iz frižidera, lek Aimovig se mora upotrebiti u roku od 14 dana u toku kojih se čuva na sobnoj temperaturi (do 25°C), ili se mora odbaciti. Ukoliko se čuva na višim temperaturama ili duži vremenski period, mora se odbaciti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je 1 napunjeni injekcioni pen.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjeni injekcioni pen za jednokratnu upotrebu i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pre primene, rastvor je potrebno vizuelno pregledati. Rastvor se ne sme injektovati ukoliko je zamagljen, jasno žute boje ili sadrži pahuljice ili čestice.

Kako bi se izbegla nelagodnost na mestu injektovanja, napunjeni injekcioni pen je potrebno da se ostavi na sobnoj temperaturi (do 25°C) najmanje 30 minuta pre injektovanja. Takođe, potrebno je da bude zaštićen od direktnog izlaganja sunčevoj svetlosti. Potrebno je injektovati kompletan sadržaj napunjenog injekcionog pena. Pen se ne sme zagrevati primenom toplotnih izvora kao što su topla voda ili mikrotalasna pećnica i ne sme se mućkati.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Noví Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 515-01-01929-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.12.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2019.