

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

AJOVY[®], 225/1,5mL mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: fremanezumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 225 mg fremanezumaba.

Fremanezumab je humanizovano monoklonsko antitelo proizvedeno u ćelijama jajnika kineskog hrčka (*engl. Chinese Hamster Ovary (CHO)*) pomoću tehnologije rekombinantne DNK.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Farmaceutski oblik: rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Izgled: bistar do opalescentan, bezbojan do bledo žut rastvor čija je pH vrednost 5,5 i osmolalnost 300-450 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek AJOVY je indikovano za profilaksu migrene kod odraslih koji imaju migrenu najmanje 4 dana mesečno.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne lekar koji ima iskustva u dijagnostikovanju i lečenju migrene.

Doziranje

Terapija je namenjena pacijentima koji u vreme započinjanja terapije fremanezumabom imaju migrenu najmanje 4 dana mesečno.

Dostupne su dve mogućnosti doziranja:

- 225 mg jednom mesečno (mesečno doziranje) ili
- 675 mg svaka tri meseca (kvartalno doziranje)

Pri prelasku sa jednog na drugi režim doziranja, prvu dozu novog režima treba primeniti na dan kada je planirana sledeća doza prema prethodnom režimu.

Kad se započinje terapija fremanezumabom, može se istovremeno nastaviti sa preventivnom terapijom migrene, ukoliko lekar koji propisuje lek to smatra potrebnim (videti odeljak 5.1).

Korist od terapije treba proceniti u roku od 3 meseca od početka terapije. Sve dalje odluke o nastavku terapije treba donositi kod svakog pacijenta pojedinačno. Nakon toga preporučuje se redovna procena potrebe za nastavkom terapije.

Propuštena doza

Ako je injekcija fremanezumaba propuštena planiranog datuma, doziranje treba nastaviti što pre prema indikovanoj dozi i režimu. Ne sme se primenjivati dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o primeni fremanezumaba kod pacijenata starih od ≥ 65 godina. Na osnovu rezultata analize populacione farmakokinetike, prilagođavanje doze nije potrebno (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega ili funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka AJOVY kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Supkutana upotreba.

Lek AJOVY je namenjen samo za supkutanu injekciju. Ne sme se primenjivati intravenskim ili intramuskularnim putem. Lek AJOVY se može ubrizgati u oblasti abdomena, butine ili nadlaktice koje nisu osetljive, na kojima nema modrica i nisu crvene ili otvrdnule. Za višestruke injekcije treba naizmenično menjati mesto primene injekcije.

Pacijenti mogu sami sebi davati injekcije ako su im zdravstveni radnici pokazali tehniku samoprime supkutane injekcije. Za dodatna uputstva o primeni, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, ime i serijski broj upotrebljenog leka treba jasno evidentirati.

Preosetljivost

Reakcije preosetljivosti na fremanezumab bile su prijavljene kod manje od 1% pacijenata u kliničkim studijama. Ako se javi reakcija preosetljivosti, treba razmotriti prekid primene fremanezumaba i započeti odgovarajuću terapiju.

Ozbiljne kardiovaskularne bolesti

Pacijenti sa određenim ozbiljnim kardiovaskularnim bolestima bili su isključeni iz kliničkih studija (videti odeljak 5.1). Nema dostupnih podataka o bezbednosti primene kod tih pacijenata.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski ne sadrži natrijum.

4.5 Interakcije s drugim lekovima i drugi oblici interakcija

Nisu sprovedene formalne kliničke studije interakcija leka AJOVY sa drugim lekovima. S obzirom na svojstva fremanezumaba, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije sa drugim lekovima. Takođe, istovremena primena terapije za akutnu migrenu (specifično analgetika, ergot alkaloida i triptana) i lekova za prevenciju migrene tokom kliničkih studija nije uticala na farmakokinetiku fremanezumaba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni leka AJOVY kod trudnica su ograničeni. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva po pitanju reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se izbegavanje primene leka AJOVY tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se fremanezumab izlučuje u majčino mleko. Poznato je da se humani IgG izlučuje u majčino mleko tokom prvih dana posle porođaja i ubrzo nakon toga smanjuje na niske koncentracije; shodno tome, ne može se isključiti rizik za odojčad tokom tog kratkog perioda. Nakon toga, primena fremanezumaba se može razmotriti tokom dojenja samo ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti kod ljudi. Dostupni predklinički podaci ne ukazuju na uticaj leka na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek AJOVY ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ukupno je više od 2500 pacijenata (više od 1900 pacijent-godina) lečeno lekom AJOVY u registracionim studijama. Više od 1400 pacijenata je lečeno tokom najmanje 12 meseci.

Često prijavljivana neželjena dejstva bile su lokalne reakcije na mestu injekcije (bol [24%], induracija [17%], eritem [16%] i pruritus [2%]).

Tabelarna lista neželjenih dejstava

Neželjena dejstva na lek iz kliničkih studija prikazana su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Unutar svake klase sistema organa, neželjena dejstva su poređana prema učestalosti počevši od najčešćih reakcija. U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana od ozbiljnih ka manje ozbiljnim. Kategorije učestalosti se zasnivaju na sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10\ 000$).

U kliničkom programu razvoja leka AJOVY utvrđena su sledeća neželjena dejstva (Tabela 1).

Tabela 1: Neželjene reakcije u kliničkim studijama

MedDRA klasifikacija sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Bol na mestu injekcije
		Induracija na mestu injekcije
		Eritem na mestu injekcije
	Često	Pruritus na mestu injekcije
Povremeno	Osip na mestu injekcije	

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije na mestu injekcije

Najčešće beležene lokalne reakcije na mestu injekcije bile su bol, induracija i eritem. Sve lokalne reakcije na mestu injekcije bile su prolazne i uglavnom blage do umerene težine. Bol, induracija i eritem su obično bili beleženi odmah nakon injekcije, dok su se pruritus i osip javljali prosečno u roku od 24 odnosno 48 sati. Sve reakcije na mestu injekcije su se povlačile uglavnom u roku od nekoliko sati ili dana. Reakcije na mestu injekcije generalno nisu zahtevale prekid primene leka.

Imunogenost

U placebom kontrolisanim studijama, kod 0,4% pacijenata (6 od 1701) lečenih fremanezumabom su se javila antitela protiv leka (engl. *anti-drug antibodies* (ADA)). Titar antitela je bio nizak. Jedan od ovih 6 pacijenata je razvio neutrališuća antitela. Do danas, 1494 pacijenta je završilo 12-tomesečnu terapiju fremanezumabom u dugoročnoj Studiji 3 koja je u toku. ADA su detektovana kod 2% pacijenata (38 od 1888). Bezbednost i efikasnost fremanezumaba nisu umanjene razvojem ADA.

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 studijama intravenski su primenjivane doze do 2000 mg bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja preporučuje se da se pacijent prati radi eventualne pojave bilo kakvih znakova ili simptoma neželjenih dejstava kao i da se sprovede odgovarajuća simptomatska terapija ako je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: još uvek nije dodeljena

ATC šifra: još uvek nije dodeljena

Mehanizam delovanja

Fremanezumab je humanizovano monoklonsko antitelo IgG2 Δ a/kapa dobijeno od mišjeg prekursora. Fremanezumab se selektivno vezuje za ligand peptid povezan sa kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) i blokira vezivanje oba izoforma CGRP (α - i β -CGRP) za CGRP receptor. Iako nije poznat tačan mehanizam delovanja kojim fremanezumab sprečava napade migrene, veruje se da se prevencija migrene postiže njegovim dejstvom na modulaciju trigeminalnog sistema. Pokazano je da se nivoi CGRP značajno povećavaju tokom migrene i vraćaju na normalu pri prestanku glavobolje.

Fremanezumab je visoko specifičan za CGRP i ne vezuje se za veoma srodne članove porodice (npr. amilin, kalcitonin, intermedin i adrenomedulin).

Klinička efikasnost i bezbednost

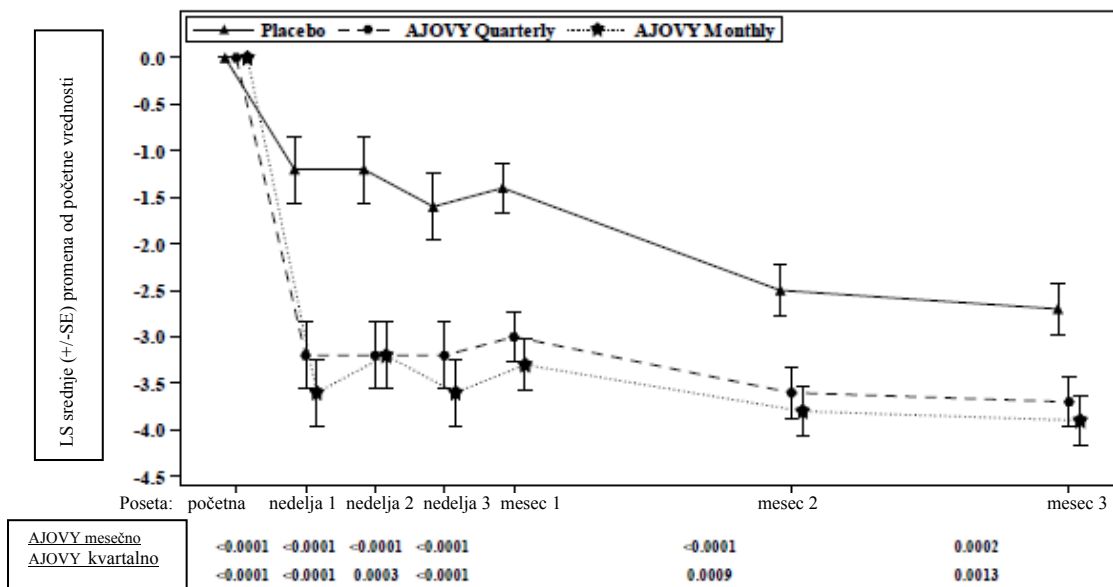
Efikasnost fremanezumaba procenjivana je u dve randomizovane, 12-nedeljne, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije faze III kod odraslih pacijenata sa epizodnom (Studija 1) i hroničnom migrenom (Studija 2). Uključeni pacijenti imali su, prema dijagnostičkim kriterijima Međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD-III), migrenu (sa ili bez aure) u anamnezi najmanje 12 meseci. Stariji pacijenti (>70 godina), pacijenti koji koriste opioide ili barbiturate više od 4 dana mesečno i pacijenti koji su imali infarkt miokarda, cerebrovaskularni insult i tromboembolijske događaje bili su isključeni.

Studija epizodne migrene (Studija 1)

Efikasnost fremanezumaba kod epizodne migrene procenjivana je u jednoj randomizovanoj, multicentričnoj, 12-nedeljnoj, placebo kontrolisanoj, dvostruko slepoj studiji (Studija 1). U studiju su uključeni odrasli sa anamnezom epizodne migrene (manje od 15 dana mesečno sa glavoboljom). Ukupno je bilo randomizovano 875 pacijenata (742 žene, 133 muškarca) u jednu od tri grupe: 675 mg fremanezumaba svaka tri meseca (kvartalno, n=291), 225 mg fremanezumaba jednom mesečno (mesečno, n=290) ili mesečna primena placeba (n=294) primenjenog subkutanom injekcijom. Demografske karakteristike i karakteristike bolesti na početku studije bile su uravnotežene i komparabilne između ispitivanih grupa. Medijana starosti pacijenata iznosila je 42 godine (raspon: od 18 do 70 godina), 85% njih su bile žene, a 80% belci. Srednja vrednost učestalosti migrene na početku studije iznosila je približno 9 dana sa migrenom mesečno. Pacijentima je tokom studije bilo dozvoljeno da uzimaju terapiju za akutne glavobolje. Jednoj podgrupi pacijenata (21%) takođe je bilo dozvoljeno da istovremeno primenjuju jedan od uobičajeno korišćenih lekova za preventivnu terapiju (beta-blokatori, blokator kalcijumovih kanala/benzociklohepten, antidepresivi, antikonvulzivi). Sveukupno je 19% pacijenata prethodno uzimalo topiramate. Dvostruko slep, 12-nedeljni terapijski period završio je ukupno 791 pacijent.

Primarna krajnja tačka efikasnosti bila je srednja promena prosečnog mesečnog broja dana sa migrenom tokom 12-nedeljnog terapijskog perioda u odnosu na početnu vrednost. Ključne sekundarne krajnje tačke bile su postizanje najmanje 50%-tnog smanjenja mesečnih dana sa migrenom u odnosu na početne vrednosti (50%-tna stopa terapijskog odgovora), srednja promena rezultata na testu MIDAS u odnosu na početnu vrednost, koji ispunjavaju sami pacijenti i promena u prosečnom mesečnom broju dana sa primenom leka protiv akutne glavobolje u odnosu na početnu vrednost. I mesečni i kvartalni režimi doziranja fremanezumaba pokazali su statistički značajno i klinički značajno poboljšanje u odnosu na početnu vrednost u poređenju sa placebo za ključne krajnje tačke (videti tabelu 2). Dejstvo se takođe javilo već od prvog meseca i održalo se tokom terapijskog perioda (videti sliku 1).

Slika 1: Srednja promena prosečnog mesečnog broja dana sa migrenom u odnosu na početnu vrednost za Studiju 1



Srednja vrednost na početku studije (prosečan mesečni broj dana sa migrenom): placebo: 9,1; AJOVY kvartalno: 9,2; AJOVY mesečno: 8,9.

Tabela 2: Ključni ishodi efikasnosti u Studiji 1 epizodne migrene

Krajnja tačka efikasnosti	Placebo (n=290)	Fremanezumab 675 mg kvartalno (n=288)	Fremanezumab 225 mg mesečno (n=287)
MMD			
Srednja promena ^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 vrednost (SD)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
<i>p</i> -vrednost (u odnosu na placebo) ^a		<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> < 0,0001
MHD			
Srednja promena ^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 vrednost (SD)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
<i>p</i> -vrednost (u odnosu na placebo) ^a		<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
50%-tna stopa terapijskog odgovora za MMD	27,9%	44,4%	47,7%
Procenat [%]			
<i>p</i> -vrednost (u odnosu na placebo)		<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> <0,0001
75%-tna stopa terapijskog odgovora za MMD	9,7%	18,4%	18,5%
Procenat [%]			
<i>p</i> -vrednost (u odnosu na placebo)		<i>p</i> =0,0025	<i>p</i> =0,0023
Ukupan MIDAS			
Srednja promena ^a (95% CI)	-17,5 (-20,62; -14,47)	-23,0 (-26,10; -19,82)	-24,6 (-27,68; -21,45)

Početna vrednost (SD)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)
<i>p</i> -vrednost (u odnosu na placebo) ^a		<i>p</i> =0,0023	<i>p</i> <0,0001
MAHMD			
Srednja promena ^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	-	-1,3 (-1,73; -0,78)	-1,3 (-1,81; -0,86)
Početna vrednost (SD)	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
<i>p</i> -vrednost (u odnosu na placebo) ^a		<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); MAHMD = dani primene leka protiv akutne glavobolje tokom meseca (engl. *monthly acute headache medication days*); MHD = dani sa glavoboljom najmanje umerene težine (engl. *monthly headache days of at least moderate severity*); MIDAS = procena onesposobljenosti usled migrene (engl. *Migraine Disability Assessment*); MMD = dani sa migrenom tokom meseca (engl. *monthly migraine days*); SD = standardna devijacija; TD = terapijska razlika (engl. *treatment difference*)

^aSrednja promena i vrednosti CI za sve krajnje tačke zasnivaju se na modelu ANCOVA koji je uključivao lečenje, pol, region i primenu leka za preventivnu terapiju na početku studije (da/ne) kao fiksne efekte, a odgovarajuću početnu vrednost i godine od pojave migrene kao kovarijase.

^bTerapijska razlika zasniva se na analizi MMRM sa lečenjem, polom, regionom, primenom leka za preventivnu terapiju na početku studije (da/ne) i mesecima lečenja kao fiksnim efektima i odgovarajućom početnom vrednošću i godinama od pojave migrene kao kovarijasama.

Kod pacijenata koji su istovremeno dobijali drugi lek za preventivnu terapiju migrene, terapijska razlika u smanjenju dana sa migrenom tokom mesec dana (MMD) zabeležena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -1,8 dana (95% CI: -2,95; -0,55), a između fremanezumaba 225 mg mesečno i placebo -2,0 dana (95% CI: -3,21; -0,86).

Kod pacijenata koji su prethodno uzimali topiramet, terapijska razlika u smanjenju dana sa migrenom tokom mesec dana (MMD) zabeležena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -2,3 dana (95% CI: -3,64; -1,00), a između fremanezumaba 225 mg mesečno i placebo -2,4 dana (95% CI: -3,61; -1,13).

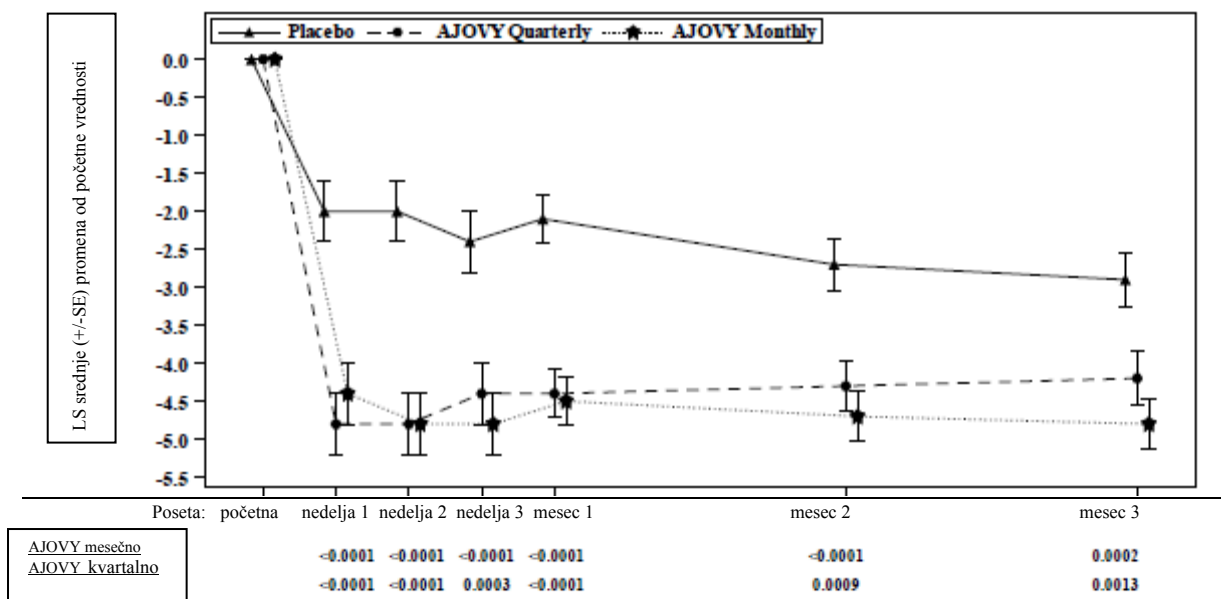
Studija hronične migrene (Studija 2)

Fremanezumab je kod hronične migrene bio procenjivan u jednoj randomizovanoj, multicentričnoj, 12-nedeljnoj, placebo kontrolisanoj, dvostruko slepoj studiji (Studija 2). Ispitivana populacija je uključivala odrasle sa anamnezom hronične migrene (15 ili više dana sa glavoboljom tokom perioda od mesec dana). Ukupno je bilo randomizovano 1130 pacijenata (991 žena, 139 muškaraca) u jednu od tri grupe: početna doza fremanezumaba od 675 mg nakon koje je sledila doza od 225 mg fremanezumaba jednom tokom perioda od mesec dana (mesečno, n=379), 675 mg fremanezumaba svaka tri meseca (kvartalno, n=376) ili mesečna primena placebo (n=375) primenjenog supkutanom injekcijom. Demografske karakteristike i karakteristike bolesti na početku studije bile su uravnotežene i komparabilne između studijskih grupa. Medijana starosti pacijenata je iznosila 41 godinu (raspon: od 18 do 70 godina), 88% njih su bile žene, a 79% belci. Srednja vrednost učestalosti glavobolje na početku studije iznosila je približno 21 dan sa glavoboljom tokom perioda od mesec dana (od toga je bilo 13 dana sa glavoboljom najmanje umerene težine). Pacijentima je tokom studije bilo dozvoljeno da uzimaju terapiju za akutne glavobolje. Jednoj podgrupi pacijenata (21%) takođe je bila dozvoljena istovremena primena jednog od lekova koji se uobičajeno koriste za preventivnu terapiju (beta-blokatori, blokator kalcijumovih kanala/benzociklohepten, antidepresivi, antikonvulzivi). Sveukupno je 30% pacijenata prethodno uzimalo topiramet, a 15% njih onabotulinski toksin A. Ukupno je 1034 pacijenta završilo 12-nedeljni, dvostruko slep terapijski period.

Primarna krajnja tačka efikasnosti bila je srednja promena prosečnog mesečnog broja dana sa glavoboljom najmanje umerene težine u odnosu na početnu vrednost tokom 12-nedeljnog terapijskog perioda. Ključne sekundarne krajnje tačke bile su postizanje najmanje 50%-tnog smanjenja broja dana sa glavoboljom

najmanje umerene težine u odnosu na početne vrednosti (50%-tna stopa terapijskog odgovora), srednja promena rezultata testa HIT-6 u odnosu na početne vrednosti koji ispunjavaju pacijenti i promena prosečnog broju dana primene leka protiv akutne glavobolje tokom meseca u odnosu na početnu vrednost. I mesečni i kvartalni režimi doziranja fremanezumaba pokazali su statistički značajno i klinički značajno poboljšanje od početne vrednosti u poređenju sa placeboom za ključne krajnje tačke (videti Tabelu 3). Dejstvo se takođe javilo već od prvog meseca i održalo se tokom terapijskog perioda (videti sliku 2).

Slika 2: Srednja promena prosečnog mesečnog broja dana sa glavoboljom najmanje umerene težine u odnosu na početne vrednosti u Studiji 2



Srednja vrednost na početku studije (prosečan mesečni broj dana sa glavoboljom najmanje umerene težine):
 Placebo: 13,3; AJOVY kvartalno: 13,2; AJOVY mesečno: 12,8.

Tabela 3: Ključni ishodi efikasnosti u Studiji 2 za hroničnu migrenu

Krajnja tačka efikasnosti	Placebo (n=371)	Fremanezumab 675 mg kvartalno (n=375)	Fremanezumab 225 mg mesečno pri početnoj dozi od 675 mg (n=375)
MHD			
Srednja promena ^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)
Početna vrednost (SD)	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
<i>p</i> -vrednost (u odnosu na placebo) ^a		<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
MMD			
Srednja promena ^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)
Početna vrednost (SD)	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)

<i>p</i> -vrednost (u odnosu na placebo) ^a		<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
50%-tna stopa terapijskog odgovora za MHD Procenat [%]	18,1%	37,6%	40,8%
<i>p</i> -vrednost (u odnosu na placebo)		<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
75%-tna stopa terapijskog odgovora za MHD Procenat [%]	7,0%	14,7%	15,2%
<i>p</i> -vrednost (u odnosu na placebo)		<i>p</i> = 0,0008	<i>p</i> = 0,0003
Ukupan HIT-6 Srednja promena ^a (95% CI) Početna vrednost (SD)	-4,5 (-5,38; -3,60) 64,1 (4,79)	-6,4 (-7,31; -5,52) 64,3 (4,75)	-6,7 (-7,71; -5,97) 64,6 (4,43)
<i>p</i> -vrednost (u odnosu na placebo) ^a		<i>p</i> = 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
MAHMD Srednja promena ^a (95% CI) TD (95% CI) ^b Početna vrednost (SD)	-1,9 (-2,48; -1,28) - 13,0 (6,89)	-3,7 (-4,25; -3,06) -1,7 (-2,40; -1,09) 13,1 (6,79)	-4,2 (-4,79; -3,61) -2,3 (-2,95; -1,64) 13,1 (7,22)
<i>p</i> -vrednost (u odnosu na placebo) ^a		<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

CI = interval pouzdanosti; HIT-6 = test uticaja glavobolje (engl. *Headache Impact Test*); MAHMD = mesečni dani primene leka protiv akutne glavobolje; MHD = mesečni dani sa glavoboljom najmanje umerene težine; MMD = mesečni dani sa migrenom; SD = standardna devijacija; TD = terapijska razlika

^aSrednja promena i vrednosti CI za sve krajnje tačke zasnivaju se na modelu ANCOVA koji je uključivao terapiju, pol, region i primenu leka za preventivnu terapiju na početku studije (da/ne) kao fiksne efekte, a odgovarajuću početnu vrednost i godine od pojave migrene kao kovarijase.

^bTerapijska razlika zasniva se na analizi MMRM sa terapijom, polom, regionom, primenom leka za preventivnu terapiju na početku studije (da/ne) i mesecima lečenja kao fiksnim efektima i odgovarajućom početnom vrednošću i godinama od pojave migrene kao kovarijasama.

Kod pacijenata koji su istovremeno dobijali drugi lek za preventivnu terapiju migrene, terapijska razlika u smanjenju broja dana sa glavoboljom tokom meseca (MHD) najmanje umerene 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 mesečno pri početnoj dozi od 675 mg i placebo bila je -2,0 dana (95% CI: -3,27; -0,67).

Kod pacijenata koji su prethodno uzimali topiramata, terapijska razlika u smanjenju broja dana sa glavoboljom (MHD) najmanje umerene težine tokom perioda od mesec dana uočena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -2,7 dana (95% CI: -3,88; -1,51), a između fremanezumaba 225 mg mesečno pri početnoj dozi od 675 mg i placebo bila je -2,9 dana (95% CI: -4,10; -1,78). Kod pacijenata koji su prethodno primali onabotulinski toksin A, terapijska razlika u smanjenju broja dana sa glavoboljom (MHD) najmanje umerene težine uočena tokom perioda od mesec dana između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -1,3 dana (95% CI: -3,01; -0,37), a između fremanezumaba 225 mg mesečno u početnoj dozi od 675 mg i placebo bila je -2,0 dana (95% CI: -3,84; -0,22).

Približno 52% pacijenata u studiji uzimalo je prekomernu količinu lekova za akutnu glavobolju. Uočena terapijska razlika u smanjenju broja dana sa glavoboljom (MHD) najmanje umerene težine tokom perioda od mesec dana između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo je kod tih pacijenata bila -2,2 dana (95% CI:

-3,14; -1,22), a između fremanezumaba 225 mg mesečno pri početnoj dozi od 675 mg i placebo bila je -2,7 dana (95% CI: -3,71; -1,78).

Dugoročna studija (Studija 3)

Kod svih pacijenata sa epizodnom i hroničnom migrenom, efikasnost je bila održana do 12 dodatnih meseci u dugoročnoj studiji (Studija 3) u kojoj su pacijenti primali 225 mg fremanezumaba mesečno ili 675 mg kvartalno. U Studiji 3 je 79% pacijenata završilo 12-mesečni terapijski period. Nakon objedinjavanja podataka dobijenih sa dva režima doziranja zabeleženo je smanjenje za 6,6 mesečnih dana sa migrenom nakon 15 meseci u odnosu na početnu vrednost u Studiji 1 i Studiji 2. Od pacijenata koji su završili Studiju 3, njih 61% postiglo je 50%-tni odgovor u poslednjem mesecu studije. Tokom 15-mesečnog perioda kombinovane terapije nisu zabeleženi signali upozorenja vezani za bezbednost.

Intrinzični i ekstrinzični faktori

Efikasnost i bezbednost fremanezumaba dokazana je bez obzira na starost, pol, rasu, istovremenu primenu lekova za preventivnu terapiju (beta-blokatori, blokator kalcijumovih kanala/benzociklohepten, antidepresivi, antikonvulzivi), primenu topiramata ili onabotulinskog toksina A u prošlosti i preteranu primenu lekova protiv akutne glavobolje.

Dostupni su ograničeni podaci o primeni fremanezumaba kod pacijenata starih ≥ 65 godina (2% pacijenata).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata studija leka AJOVY u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za prevenciju migrenskih glavobolja (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon jednokratnih supkutanih primena 225 mg i 675 mg fremanezumaba, medijana vremena do maksimalnih koncentracija (t_{max}) kod zdravih ispitanika iznosila je 5 do 7 dana. Apsolutna bioraspoloživost fremanezumaba nakon supkutane primene 225 mg i 900 mg kod zdravih ispitanika bila je 55% (\pm SD od 23%) do 66% (\pm SD od 26%). Proporcionalnost doze na osnovu populacione farmakokinetike bila je zabeležena između 225 mg i 675 mg. Stanje dinamske ravnoteže bilo je postignuto za približno 168 dana (oko 6 meseci) nakon režima doziranja od 225 mg mesečno i 675 mg kvartalno. Medijana odnosa akumulacije zasnovana na režimu doziranja jednom mesečno i jednom kvartalno iznosi približno 2,4 odnosno 1,2.

Distribucija

Pod pretpostavkom da je procenjena bioraspoloživost od 66% (\pm SD od 26%) dobijena na osnovu modela primenljiva na ovu populaciju pacijenata, volumen distribucije kod tipičnog pacijenta iznosio je 3,6 L (35,1% CV) nakon supkutane primene 225 mg, 675 mg i 900 mg fremanezumaba.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Pod pretpostavkom da je procenjena bioraspoloživost od 66% (\pm SD od 26%) dobijena na osnovu modela primenljiva na ovu populaciju pacijenata, centralni klirens kod tipičnog pacijenta iznosio je 0,09 L na dan (23,4% CV) nakon subkutane primene 225 mg, 675 mg i 900 mg fremanezumaba. Nastali mali peptidi i aminokiseline mogu biti ponovno upotrebljeni u telu za *de novo* sintezu proteina ili se izlučuju putem bubrega. Fremanezumab ima procenjeni poluživot od 30 dana.

Posebne populacije

Analiza populacione farmakokinetike koja je obuhvatala starost, rasu, pol i telesnu masu bila je sprovedena na podacima dobijenim kod 2546 ispitanika. Očekuje se približno dvostruko veća izloženost u najnižem kvartilu telesne mase (43,5 do 60,5 kg) u poređenju sa najvišim kvartilom telesne mase (84,4 do 131,8 kg). Međutim, telesna masa nije uticala na kliničku efikasnost na osnovu analiza izloženosti i odgovora kod pacijenata sa epizodnom i hroničnom migrenom. Nije potrebno prilagođavanje doze fremanezumaba. Nema dostupnih podataka o odnosu izloženosti i efikasnosti kod ispitanika čija je telesna masa >132 kg.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Budući da za monoklonska antitela nije poznato da li se izlučuju putem bubrega ili metabolišu u jetri, ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega i jetre uticati na farmakokinetiku fremanezumaba. Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) nisu ispitivani. Analiza integrisanih podataka populacione farmakokinetike iz kliničkih studija leka AJOVY nije otkrila razliku u farmakokinetici fremanezumaba kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre u odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom bubrega ili jetre (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Budući da je fremanezumab monoklonsko antitelo, nisu sprovedene studije genotoksičnosti ili karcinogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci:

L-histidin

L-histidin-hidrohlorid, monohidrat

Saharoza

Dinatrijum-edetat

Polisorbat 80

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjen injekcioni špric čuvati u spoljašnjoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

Lek AJOVY se može čuvati izvan frižidera do 24 sata na temperaturi do 25 °C. Lek AJOVY se mora odbaciti ako je bio izvan frižidera duže od 24 sata.

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

1,5 mL rastvora za injekciju u staklenom (tip I) injekcionom špricu zapremine 2,25 mL , sa čepom klipa (bromobutil guma) i iglom.

Veličina pakovanja je jedan napunjen injekcioni špric.

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

Detaljna uputstva za primenu napunjenog šprica koje su date u uputstvu za lek se moraju pažljivo poštovati.

Napunjen injekcioni špric je namenjen samo za jednokratnu upotrebu.

Lek AJOVY ne treba koristiti ukoliko je rastvor zamućen, ukoliko mu je boja promenjena ili ukoliko sadrži čestice.

Lek AJOVY se ne sme koristiti ukoliko je rastvor bio zamrznut.

Napunjen injekcioni špric se ne sme mućkati.

Odlaganje

Sav neiskorišteni lek ili otpadni materijal treba odlagati u skladu sa lokalnim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD

Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

515-01-02067-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

31.12.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2019.