

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[®], 140 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: erenumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni pen sadrži 140 mg erenumaba.

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, pogledati odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.
Rastvor je bistar do opalescentan, bezbojan do žućkaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primene

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

Doziranje

Terapija je namenjena pacijentima, koji prilikom započinjanja lečenja 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 supkutana injekcija od 140 mg ili kao dve supkutane injekcije od 70 mg.

Klinička ispitivanja su pokazala da je kod većine pacijenata koji su imali odgovor na terapiju, klinička korist uočena u okviru 3 meseca od početka terapije. Treba razmotriti obustavu terapije kod pacijenata koji nisu imali odgovor na terapiju nakon 3 meseca lečenja. Nakon toga, preporuka je da se vrši redovna procena da li je potrebno nastaviti lečenje.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (65 godina i stariji)

Lek Aimovig nije ispitivan kod starijih pacijenata. Ne zahteva se prilagođavanje doze, jer godine ne utiču na farmakokinetiku erenumaba.

Oštećenje funkcije bubrega / jetre

Nije neophodno 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 uzrasta ispod 18 godina nisu još ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Aimovig je namenjen za supkutanu primenu.

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 potrebno je 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 namenjen je isključivo za jednokratnu upotrebu i izrađen je tako da se isporuči kompletan sadržaj bez bilo kakvog ostatka.

Sveobuhvatne instrukcije za primenu leka, navedene su u uputstvu za primenu koje se nalazi u okviru Uputstva za lek.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih 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 studija (videti odeljak 5.1). Nema dostupnih bezbednosnih podataka za ovu grupu pacijenata.

Reakcije preosetljivosti

Ozbiljne reakcije preosetljivosti, uključujući osip, angioedem i anafilaktičke reakcije bile su prijavljene uz primenu erenumaba u periodu nakon stavljanja leka u promet. Ove reakcije mogu da se ispolje unutar nekoliko minuta od primene leka, iako neke mogu da se ispolje i više od nedelju dana nakon terapije. U tom kontekstu, pacijente je potrebno upozoriti na simptome koji su povezani sa reakcijama preosetljivosti. Ukoliko se ozbiljne ili teške reakcije preosetljivosti ispolje, započnite odgovarajuću terapiju i nemojte da nastavljate terapiju erenumabom (videti odeljak 4.3).

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 uzrokuje 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 uticaj na izloženost istovremeno primenjenih lekova. Nije uočena interakcija sa oralnim kontraceptivima (etinilestradiol/norgestimat) ili sumatriptanom u ispitivanjima sa zdravim ispitanicima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primeni erenumaba kod trudnica. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se izbegavanje primene 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 male 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

Studije na životinjama su pokazale 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 doze od 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 sve 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 $< 1/1000$); vrlo retko ($< 1/10000$).

Tabela 1 Lista neželjenih reakcija

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

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije na mestu primene injekcije

U integrisanoj, 12-onedeljnoj 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 1. sata nakon primene.

Reakcije na koži i reakcije preosetljivosti

U integrisanoj 12-onedeljnoj placebo kontrolisanoj fazi studije, 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.

Slučajevi anafilakse i angioedema su takođe uočeni u periodu nakon stavljanja leka u promet.

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 imalo 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, antagonisti peptida srodnog kalcitoninu (CGRP)

ATC šifra: N02CD01

Mehanizam dejstva

Erenumab je humano monoklonsko antitelo koje se vezuje za receptor peptida genetski srodnog sa kalcitoninom (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 za vezivanje sa CGRP-om i inhibira njegovu funkciju na CGRP receptoru i nema značajnu aktivnost prema drugim receptorima kalcitoninske familije.

CGRP je neuropeptid koji dovodi do modulacije nociceptivne signalizacije i vazodilatator koji je povezan sa patofiziologijom migrene. Za razliku od drugih neuropeptida, pokazano je da se vrednosti CGRP-a značajno povećavaju tokom migrene i vraćaju se na normalne vrednosti 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 pojedinačne intravenske doze od 140 mg leka Aimovig kod pacijenata sa stabilnom anginom, pri fizičkom naporu pod kontrolisanim uslovima. Lek Aimovig pokazao je slično trajanje fizičkog napora u poređenju sa placeboom i nije doveo do pogoršanja ishemije miokarda kod tih pacijenata.

Klinička efikasnost i bezbednost

Lek Aimovig (erenumab) ispitivan je u dva pivotalna ispitivanja za profilaksu migrene kroz spektar migrena 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, bili su isključeni iz ispitivanja. Pacijenti sa slabo kontrolisanom hipertenzijom ili BMI >40 su bili isključeni iz ispitivanja 1.

Hronična migrena *Ispitivanje 1*

Lek Aimovig (erenumab) procenjivan je kao monoterapija u profilaksi hronične migrene u randomizovanom, multicentričnom, 12-nedeljnom, placebo 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 karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su uravnotežene i uporedive između ispitivanih grupa. Medijana starosti pacijenata bila je 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 loše podnošljivosti, a u 49% slučajeva dve ili više prethodnih profilaktičkih farmakoterapija bile su neuspešne zbog nedostatka efikasnosti ili loše podnošljivosti. Ukupno je 366 (96%) pacijenata u grupi u kojoj je primenjivan erenumab i 265 (93%) pacijenata koji su primali 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 da je efekat erenumaba nastupio 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)

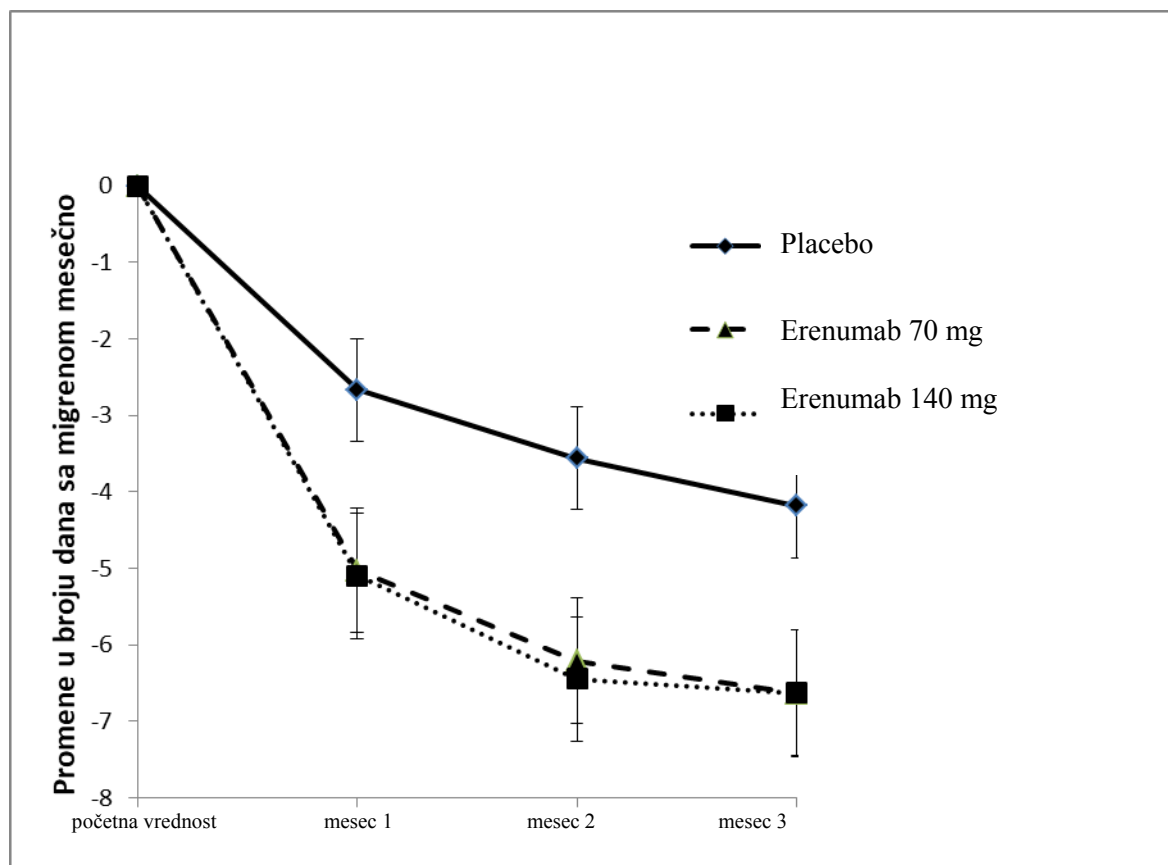


Tabela 2 Promena u efikasnosti i ishodima koje su prijavili pacijenti od početne vrednosti do 12. nedelje u Ispitivanju 1

	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
Broj dana mesečno sa akutnom terapijom za migrenu					
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 (engl. <i>Headache Impact Test</i>); MIDAS = procena onesposobljenosti uzrokovane migrenom (engl. <i>Migraine Disability Assessment</i>); 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 eksploratorne parametre praćenja ishoda, nije prikazana p-vrednost.					
^c Za HIT-6: promena i smanjenje u odnosu na početnu vrednost procenjivani su poslednje 4 nedelje 12-nedeljne faze dvostruko slepog ispitivanja. Za MIDAS: promena i smanjenje u odnosu na početnu vrednost procenjivane su 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 prethodno jedna ili više profilaktičkih farmakoterapija za migrenu bile neuspešne, razlika u lečenju za smanjenje DMM koja je uočena između primene erenumaba u dozi od 140 mg i placeba bila je -3,3 dana (95% CI: -4,6, -2,1), zatim između primene erenumaba u dozi od 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 primene erenumaba u dozi od 140 mg i placeba i -2,7 dana (95% CI: -4,2, -1,2) između primene erenumaba u dozi od 70 mg i placeba. Takođe, veći je bio udeo ispitanika lečenih erenumabom koji su postigli smanjenje DMM od najmanje 50% u poređenju sa placebo 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 profilaktičke farmakoterapije 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).

Oko 41% pacijenata u ispitivanju prekomerno je upotrebljavalo lekove. Razlika u lečenju uočena između

primene erenumaba u dozi od 140 mg i placebo i između primene erenumaba u dozi od 70 mg i placebo 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 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. Veći udeo pacijenata koji su postigli smanjenje DMM od najmanje 50% bio je u grupi koja je dobijala erenumab u poređenju sa placebom (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 otvorenog tipa, pri čemu su pacijenti primali 70 mg i/ili 140 mg erenumaba. 74,1% pacijenata završilo je 52-onedeljni 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) procenjivan je za profilaksu epizodne migrene u randomizovanom, multicentričnom, 24-nedeljnom, placebom 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 u grupe koje su primale 140 mg (n = 319) ili 70 mg (n = 317) erenumaba ili placebo (n = 319). Pacijentima je bilo dozvoljeno da koriste terapiju za akutni tretman glavobolje tokom ispitivanja.

Demografske i karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su uravnotežene i uporedive između ispitivanih grupa. Medijana uzrasta pacijenata bila je 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. Sve u svemu, u 39% slučajeva jedna ili više prethodnih profilaktičkih farmakoterapija bile su neuspešne zbog nedostatka efikasnosti ili slabe podnošljivosti. Ukupno je 294 pacijenata (92%) u grupi koja je primala 140 mg, 287 (91%) pacijenata u grupi koja je primala 70 mg 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. meseca (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)

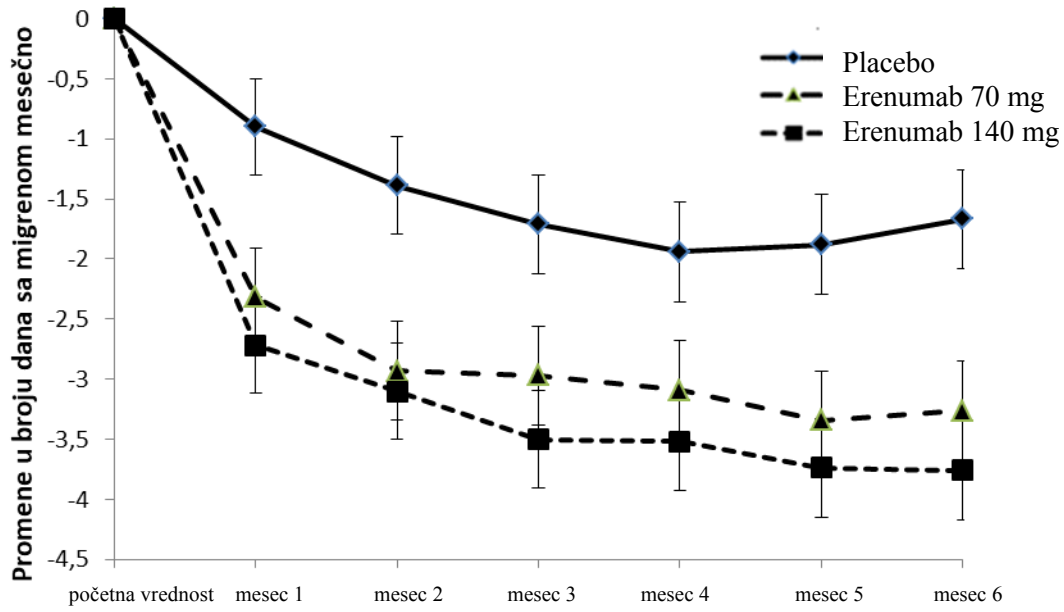


Tabela 3 Promena u efikasnosti i ishodima koje su prijavili pacijenti od početne vrednosti u nedeljama 13-24. u Ispitivanju 2

	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
Broj dana mesečno uz akutnu terapiju 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 (modifikovano)					
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 (engl. <i>Headache Impact Test</i>); MIDAS = procena onesposobljenosti uzrokovane migrenom (engl. <i>Migraine Disability Assessment</i>); 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 eksploratorne parametre praćenja ishoda, nije prikazana p-vrednost.					
^c Za HIT-6: promena i smanjenje u odnosu na početnu vrednost procenjivani su poslednje 4 nedelje 12-nedeljne faze dvostruko slepog ispitivanja. Za MIDAS: promena i smanjenje u odnosu na početnu vrednost procenjivane su 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 primene erenumaba u dozi od 140 mg i placeba bila je -2,5 (95% CI: -3,4; -1,7), zatim između primene erenumaba u dozi od 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 odnosu na placebo (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) u grupe koje su primale 70 mg ili 140 mg erenumaba. 79,8% završilo je celo ispitivanje u trajanju do 52 nedelje. Smanjenje u danima sa migrenom mesečno u odnosu na početne vrednosti u 52. nedelji, bilo je -4,22 u ATP grupi koja je primala 70 mg, zatim -4,64 dana

u ATP grupi koja je primala 140 mg. U 52. nedelji udeo ispitanika koji su postigli smanjenje od $\geq 50\%$ DMM u odnosu na početne vrednosti bio je 61,0% u ATP grupi koja je primala 70 mg, zatim 64,9% u ATP grupi koja je primala 140 mg.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja 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 supkutane primene svake 4 nedelje uglavnom je linearna zbog zasićenja vezivanja za CGRP-R. Prilikom supkutane primene doze od 140 mg jednom mesečno i doze od 70 mg jednom mesečno kod zdravih ispitanika dobijeni su rezultati srednjih vrednosti za C_{max} (standardna devijacija [SD]) od 15,8 (4,8) mikrograma/mL odnosno 6,1 (2,1) mikrograma/mL i za 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 (beleže se neposredno pre primene sledeće doze leka [engl. *trough concentrations*]) nakon doza od 140 mg primenjenih supkutano svake 4 nedelje, a najniže koncentracije (engl. *trough concentrations*) u serumu približile su se stanju dinamičke ravnoteže nakon 12 nedelja doziranja.

Resorpcija

Nakon pojedinačne 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 pojedinačne 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 malim koncentracijama eliminacija se uglavnom odvija kroz saturaciono vezivanje za ciljni receptor (CGRP-R), dok se pri većim koncentracijama eliminacija erenumaba uglavnom odvija nespecifičnim proteolitičkim putem. Tokom perioda doziranja erenumab se pretežno eliminiše nespecifičnim proteolitičkim putem sa efektivnim poluvremenom eliminacije 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 očuvanom 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

Preklinički 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 procenjivan; međutim, ne očekuje se da će monoklonska antitela promeniti DNK ili hromozome.

U ispitivanjima toksičnosti 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 većim od onih koje se postižu uz 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 veći od onih postignutih kod pacijenata koji su primali 140 mg, odnosno 70 mg erenumaba svake 4 nedelje, mereno preko PIK vrednosti. Merljive serumske koncentracije erenumaba bile su uočene kod novorođenčadi 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 iz frižidera, lek Aimovig se mora upotrebiti u roku od 14 dana kada 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 (1 mL, staklo tipa I) sa iglom od nerđajućeg čelika i štitnikom igle (guma koja sadrži lateks).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjeni injekcioni pen za jednokratnu upotrebu (1 x 1 mL) 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 primenjivati ukoliko je zamagljen, jasno žute boje ili sadrži pahuljice ili čestice.

Kako bi se izbegla nelagodnost na mestu primene, napunjeni injekcioni pen je potrebno da se ostavi na sobnoj temperaturi (do 25°C) najmanje 30 minuta pre primene.

Takođe, potrebno je da bude zaštićen od direktnog izlaganja sunčevoj svetlosti.

Kompletan sadržaj napunjenog injekcionog pena mora biti primenjen. 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-Novi Beograd

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

Broj dozvole: 515-01-04950-19-001

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

Datum prve dozvole: 06.08.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2020.