

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AJOVY 225 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
AJOVY 225 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Προγεμισμένη σύριγγα

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 225 mg φρεμανεζουμάμπης.

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 225 mg φρεμανεζουμάμπης.

Η φρεμανεζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρικητών (Chinese Hamster Ovary, CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με pH 5,5 και ωσμωτικότητα 300-450 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AJOVY ενδείκνυται για προφύλαξη από την ημικρανία σε ενήλικες οι οποίοι έχουν τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει από γιατρό έμπειρο στη διάγνωση και τη θεραπεία της ημικρανίας.

Δοσολογία

Είναι διαθέσιμες δύο δοσολογικές επιλογές:

- 225 mg μία φορά μηνιαίως (μηνιαία δοσολογία) ή
- 675 mg κάθε τρεις μήνες (τριμηνιαία δοσολογία)

Όταν γίνεται εναλλαγή των δοσολογικών σχημάτων, η πρώτη δόση του νέου σχήματος πρέπει να χορηγείται την επόμενη προγραμματισμένη ημερομηνία χορήγησης του προηγούμενου σχήματος.

Κατά την έναρξη της θεραπείας με τη φρεμανεζουμάμπη, η ταυτόχρονη προληπτική θεραπεία για την ημικρανία μπορεί να συνεχιστεί, εάν κρίνεται απαραίτητο από τον συνταγογράφο (βλ. παράγραφο 5.1).

Το όφελος από τη θεραπεία πρέπει να αξιολογείται εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Οποιαδήποτε περαιτέρω απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται σε εξατομικευμένη βάση για κάθε ασθενή. Συνιστάται τακτικά εφεξής η αξιολόγηση της ανάγκης για συνέχιση της θεραπείας.

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μια ένεση φρεμανεζουμάμπης σε μια προγραμματισμένη ημερομηνία, η χορήγηση πρέπει να συνεχιστεί το συντομότερο δυνατόν στην ενδεικνυόμενη δόση και σχήμα. Δεν πρέπει να χορηγηθεί διπλή δόση για να αναπληρωθεί μια δόση που παραλείφθηκε.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φρεμανεζουμάμπης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών. Με βάση τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του AJOVY σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια χρήση.

Το AJOVY προορίζεται για υποδόρια ένεση μόνο. Η ένεση του AJOVY μπορεί να χορηγηθεί σε περιοχές της κοιλιακής χώρας, του μηρού ή του μπράτσου οι οποίες δεν παρουσιάζουν ευαισθησία, μώλωπα, ερυθρότητα ή σκλήρυνση. Για πολλαπλές ενέσεις, οι θέσεις της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται.

Οι ασθενείς μπορούν να κάνουν αυτοένεση μετά από εκπαίδευση στην τεχνική υποδόριας αυτοένεσης από επαγγελματία υγείας. Για περισσότερες οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σπάνια με τη φρεμανεζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι περισσότερες αντιδράσεις εμφανίστηκαν εντός 24 ωρών από τη χορήγηση, αν και μερικές αντιδράσεις καθυστέρησαν να εμφανιστούν. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με τα συμπτώματα που συνδέονται με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Εάν εμφανιστεί σοβαρή αντίδραση

υπερευαισθησίας, ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία και μη συνεχίσετε τη θεραπεία με τη φρεμανεζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.3).

Μείζονα καρδιαγγειακά νοσήματα

Ασθενείς με ορισμένα μείζονα καρδιαγγειακά νοσήματα αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με το AJOVY. Δεν αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με βάση τα χαρακτηριστικά της φρεμανεζουμάμπης. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση θεραπειών για οξεία ημικρανία (συγκεκριμένα, τα αναλγητικά, τα εργοταμικά και οι τριπτάνες) και προληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων για την ημικρανία κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της φρεμανεζουμάμπης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από την χρήση AJOVY στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του AJOVY κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φρεμανεζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ανθρώπινη IgG είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά τη γέννηση και μειώνεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα στη συνέχεια· κατά συνέπεια, ο κίνδυνος στα βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη διάρκεια αυτής της σύντομης χρονικής περιόδου. Στη συνέχεια, θα μπορούσε να εξεταστεί η χρήση της φρεμανεζουμάμπης κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνο εάν είναι κλινικά απαραίτητο.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα στους ανθρώπους. Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν κάποια επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το AJOVY δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συνολικά πάνω από 2.500 ασθενείς (περισσότερα από 1.900 έτη ασθενών) έχουν λάβει θεραπεία με το AJOVY σε εγκριτικές μελέτες. Περισσότεροι από 1.400 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 12 μήνες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADR) που αναφέρθηκαν συχνά ήταν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (πόνος [24%], σκλήρυνση [17%], ερύθημα [16%] και κνησμός [2%]).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες και τις αναφορές μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωρισθεί για το AJOVY (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση και οίδημα
	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πόνος στο σημείο της ένεσης
		Σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης
		Ερύθημα στο σημείο της ένεσης
	Συχνές	Κνησμός στο σημείο της ένεσης
Όχι συχνές	Εξάνθημα στο σημείο της ένεσης	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Οι τοπικές αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στο σημείο της ένεσης ήταν πόνος, σκλήρυνση και ερύθημα. Όλες οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν παροδικές και κυρίως ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας. Πόνος, σκλήρυνση και ερύθημα παρατηρήθηκαν τυπικά αμέσως μετά την ένεση, ενώ κνησμός και εξάνθημα εμφανίστηκαν εντός ενός διάμεσου χρονικού διαστήματος 24 και 48 ωρών, αντίστοιχα. Όλες οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης υποχώρησαν, συνήθως εντός μερικών ωρών ή ημερών. Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης γενικά δεν απαιτήσαν διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σπάνια. Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίστηκαν κυρίως εντός 24 ωρών από τη χορήγηση, αν και μερικές αντιδράσεις καθυστέρησαν να εμφανιστούν.

Ανοσογονικότητα

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 0,4% των ασθενών (6 από 1.701) που έλαβαν θεραπεία με φρεμανεζουμάμπη ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA). Οι αποκρίσεις αντισωμάτων ήταν χαμηλού τίτλου. Ένας από αυτούς τους 6 ασθενείς ανέπτυξε ουδετεροποιητικά αντισώματα. Με 12 μήνες θεραπείας, ADA ανιχνεύθηκαν στο 2,3% των ασθενών (43 από 1.888) με το 0,95% των ασθενών να αναπτύσσουν ουδετεροποιητικά αντισώματα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φρεμανεζουμάμπης δεν επηρεάστηκαν από την ανάπτυξη ADA.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις έως και 2.000 mg έχουν χορηγηθεί ενδοφλεβίως σε κλινικές δοκιμές χωρίς εμφάνιση δόσοπεριοριστικής τοξικότητας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να παρακολουθείται ο ασθενής για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να χορηγείται η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, εάν είναι απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναλγητικά, ανταγωνιστές του σχετιζόμενου με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίου (CGRP). Κωδικός ATC: N02CD03.

Μηχανισμός δράσης

Η φρεμανεζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2Δa/kappa που παράγεται από μια πρόδρομη ουσία τρωκτικών. Η φρεμανεζουμάμπη δεσμεύει επιλεκτικά τον συνδέτη του σχετιζόμενου με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίου (CGRP) και αποκλείει και τις δύο ισομορφές CGRP (α και β-CGRP) από τη σύνδεσή τους στον υποδοχέα CGRP. Παρ' ότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης με τον οποίο η φρεμανεζουμάμπη αποτρέπει την ημικρανία είναι άγνωστος, πιστεύεται ότι η πρόληψη της ημικρανίας επιτυγχάνεται μέσω της τροποποιητικής επίδρασής της στο τρίδυμο σύστημα. Έχει καταδειχθεί ότι τα επίπεδα CGRP αυξάνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της ημικρανίας και επιστρέφουν στο φυσιολογικό με την υποχώρηση της κεφαλαλγίας.

Η φρεμανεζουμάμπη είναι σε υψηλό βαθμό ειδική για το CGRP και δεν δεσμεύεται με στενά σχετιζόμενα μέλη της οικογένειας (π.χ. αμυλίνη, καλσιτονίνη, ιντερμεδίνη και αδρενομελίνη).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

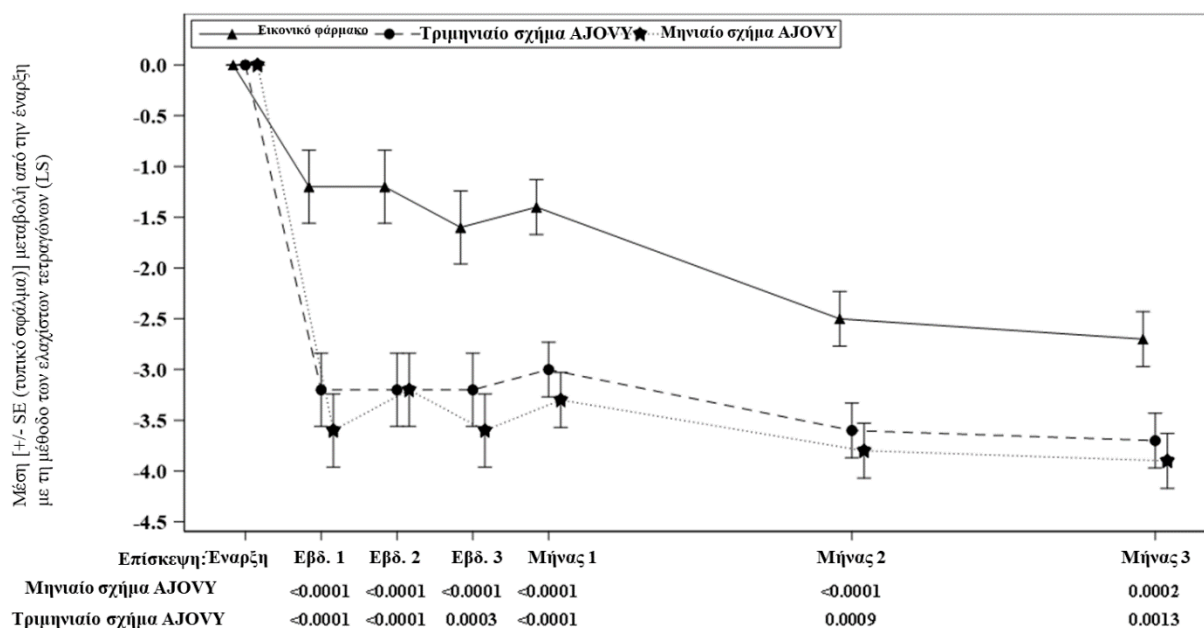
Η αποτελεσματικότητα της φρεμανεζουμάμπης αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διάρκειας 12 εβδομάδων, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε ενήλικες ασθενείς με επεισοδιακή (Μελέτη 1) και χρόνια ημικρανία (Μελέτη 2). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν ιστορικό ημικρανιών τουλάχιστον 12 μηνών (με ή χωρίς αύρα) σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Διεθνούς Ταξινόμησης των Διαταραχών Κεφαλαλγίας (International Classification of Headache Disorders, ICHD-III). Ηλικιωμένοι ασθενείς (>70 ετών), ασθενείς που χρησιμοποιούσαν οπιοειδή ή βαρβιτουρικά πάνω από 4 ημέρες ανά μήνα, καθώς και ασθενείς με προϋπάρχον έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θρομβοεμβολικά συμβάντα αποκλείστηκαν.

Μελέτη επεισοδιακής ημικρανίας (Μελέτη 1)

Η αποτελεσματικότητα της φρεμανεζουμάμπης στην επεισοδιακή ημικρανία αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη (Μελέτη 1). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ενήλικες με ιστορικό επεισοδιακής ημικρανίας (λιγότερο από 15 κεφαλαλγίες ανά μήνα). Ένα σύνολο 875 ασθενών (742 γυναίκες, 133 άνδρες) τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τρία σκέλη: 675 mg φρεμανεζουμάμπης κάθε τρεις μήνες (τριμηνιαίο σχήμα, n=291), 225 mg φρεμανεζουμάμπης μία φορά ανά μήνα (μηνιαίο σχήμα, n=290) ή μηνιαία χορήγηση εικονικού φαρμάκου (n=294) μέσω υποδόριας ένεσης. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα και συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 42 ετών (εύρος: 18 έως 70 ετών), 85% ήταν γυναίκες και 80% ήταν λευκοί. Η μέση συχνότητα ημικρανίας κατά την έναρξη ήταν περίπου 9 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα. Οι ασθενείς επιτρέπεται να χρησιμοποιήσουν θεραπείες για οξεία κεφαλαλγία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ένα υποσύνολο ασθενών (21%) επιτρέπεται επίσης να χρησιμοποιήσει ένα συνήθως χρησιμοποιούμενο ταυτόχρονο, προληπτικό φαρμακευτικό προϊόν (βήτα-αποκλειστές, αποκλειστή διαύλων ασβεστίου/βενζοκυκλοεπτένιο, αντικαταθλιπτικά, αντισπασμωδικά). Συνολικά, 19% των ασθενών είχαν χρησιμοποιήσει προηγουμένως τοπιραμάτη. Ένα σύνολο 791 ασθενών συμπλήρωσαν τη διπλά τυφλή περίοδο θεραπείας 12 εβδομάδων.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 12 εβδομάδων. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η επίτευξη μείωσης τουλάχιστον 50% από την έναρξη στις ημέρες ημικρανίας μηνιαίως (50% ποσοστό ανταποκριθέντων), η μέση μεταβολή από την έναρξη στην αναφερόμενη από τους ασθενείς βαθμολογία MIDAS, και η μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων για οξεία κεφαλαλγία. Τόσο το μηνιαίο όσο και το τριμηνιαίο σχήμα χορήγησης της φρεμανεζουμάμπης κατέδειξαν στατιστικά σημαντική και κλινικά ουσιαστική βελτίωση από την έναρξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τα βασικά καταληκτικά σημεία (βλ. Πίνακα 2). Η επίδραση επίσης εμφανίστηκε ακόμα και από τον πρώτο μήνα και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου της θεραπείας (βλ. Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας για τη Μελέτη 1



Μέση τιμή κατά την έναρξη (μηνιαίος μέσος αριθμός ημερών ημικρανίας): Εικονικό φάρμακο: 9,1, Τριμηνιαίο σχήμα ΑJOVY: 9,2, Μηνιαίο σχήμα ΑJOVY: 8,9.

Πίνακας 2: Βασικές εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη Μελέτη 1 στην επεισοδιακή ημικρανία

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Εικονικό φάρμακο (n=290)	Φρεμανεζουμάμπη 675 mg κάθε τρεις μήνες (n=288)	Φρεμανεζουμάμπη 225 mg μηνιαίως (n=287)
MMD Μέση μεταβολή ^α (95% CI) TD (95% CI) ^β Τιμή κατά την έναρξη (SD)	-2,2 (-2,68, -1,71) - 9,1 (2,65)	-3,4 (-3,94, -2,96) -1,2 (-1,74, -0,69) 9,2 (2,62)	-3,7 (-4,15, -3,18) -1,4 (-1,96, -0,90) 8,9 (2,63)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) ^α	-	p<0,0001	p<0,0001
MHD Μέση μεταβολή ^α (95% CI) TD (95% CI) ^β Τιμή κατά την έναρξη (SD)	-1,5 (-1,88, -1,06) - 6,9 (3,13)	-3,0 (-3,39, -2,55) -1,5 (-1,95, -1,02) 7,2 (3,14)	-2,9 (-3,34, -2,51) -1,5 (-1,92, -0,99) 6,8 (2,90)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) ^α	-	p<0,0001	p<0,0001
50% Ποσοστό ανταπόκρισης MMD Ποσοστό [%]	27,9%	44,4%	47,7%
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου)	-	p<0,0001	p<0,0001
75% Ποσοστό ανταπόκρισης MMD Ποσοστό [%]	9,7%	18,4%	18,5%
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου)	-	p=0,0025	p=0,0023
Σύνολο MIDAS Μέση μεταβολή ^α (95% CI) Τιμή κατά την έναρξη (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)

Τιμή <i>p</i> (έναντι εικονικού φαρμάκου) ^α	-	<i>p</i> =0,0023	<i>p</i> <0,0001
ΜΑΗΜΔ			
Μέση μεταβολή ^α (95% CI)	-1,6 (-2,04, -1,20)	-2,9 (-3,34, -2,48)	-3,0 (-3,41, -2,56)
TD (95% CI) ^β	-	-1,3 (-1,73, -0,78)	-1,3 (-1,81, -0,86)
Τιμή κατά την έναρξη (SD)	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
Τιμή <i>p</i> (έναντι εικονικού φαρμάκου) ^α	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ΜΑΗΜΔ = ημέρες φαρμακευτικών προϊόντων για οξεία κεφαλαλγία μηνιαίως, ΜΗΔ = ημέρες κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας μηνιαίως, MIDAS = Αξιολόγηση Ανικανότητας λόγω Ημικρανίας (Migraine Disability Assessment), ΜΜΔ = ημέρες ημικρανίας μηνιαίως, SD = τυπική απόκλιση, TD = διαφορά θεραπείας

^α Για όλα τα καταληκτικά σημεία, η μέση μεταβολή και οι τιμές CI βασίζονται στο μοντέλο ANCOVA το οποίο περιλάμβανε τη θεραπεία, το φύλο, την περιοχή και τη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη (ναι/όχι) ως σταθερές επιδράσεις, και την αντίστοιχη τιμή κατά την έναρξη και τα έτη από την εμφάνιση της ημικρανίας ως συμμεταβλητές.

^β Η διαφορά θεραπείας βασίζεται στην ανάλυση MMRM με τη θεραπεία, το φύλο, την περιοχή και τη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη (ναι/όχι), τον μήνα και τον μήνα θεραπείας ως σταθερές επιδράσεις, και την αντίστοιχη τιμή κατά την έναρξη και τα έτη από την εμφάνιση της ημικρανίας ως συμμεταβλητές.

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ένα άλλο ταυτόχρονο, προληπτικό φαρμακευτικό προϊόν για ημικρανία, η διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών ημικρανίας (ΜΜΔ) που παρατηρήθηκε μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου ήταν -1,8 ημέρες (95% CI: -2,95, -0,55) και μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως και του εικονικού φαρμάκου -2,0 ημέρες (95% CI: -3,21, -0,86).

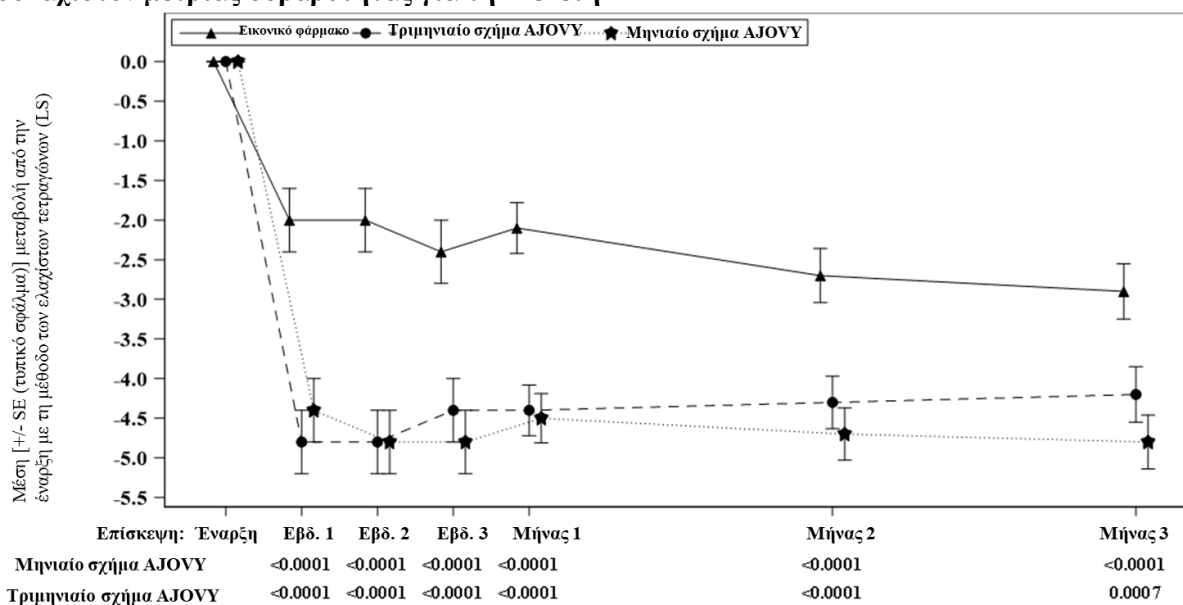
Σε ασθενείς οι οποίοι είχαν χρησιμοποιήσει προηγουμένως τοπιραμάτη, η διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών ημικρανίας (ΜΜΔ) που παρατηρήθηκε μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου ήταν -2,3 ημέρες (95% CI: -3,64, -1,00) και μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως και του εικονικού φαρμάκου -2,4 ημέρες (95% CI: -3,61, -1,13).

Μελέτη χρόνιας ημικρανίας (Μελέτη 2)

Η φρεμανεζουμάμπη αξιολογήθηκε στη χρόνια ημικρανία σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη (Μελέτη 2). Ο πληθυσμός της μελέτης συμπεριέλαβε ενήλικες με ιστορικό χρόνιας ημικρανίας (15 ημέρες κεφαλαλγίας ή περισσότερο ανά μήνα). Ένα σύνολο 1.130 ασθενών (991 γυναίκες, 139 άνδρες) τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τρία σκέλη: δόση έναρξης 675 mg φρεμανεζουμάμπης ακολουθούμενη από 225 mg φρεμανεζουμάμπης μία φορά ανά μήνα (μηνιαίο σχήμα, n=379), 675 mg φρεμανεζουμάμπης κάθε τρεις μήνες (τριμηνιαίο σχήμα, n=376), ή μηνιαία χορήγηση εικονικού φαρμάκου (n=375) μέσω υποδόριας ένεσης. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα και συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 41 ετών (εύρος: 18 έως 70 ετών), 88% ήταν γυναίκες και 79% ήταν λευκοί. Η μέση συχνότητα κεφαλαλγιών κατά την έναρξη ήταν περίπου 21 ημέρες κεφαλαλγίας ανά μήνα (από τις οποίες 13 ημέρες κεφαλαλγίας ήταν τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας). Οι ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιήσουν θεραπείες για οξεία κεφαλαλγία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ένα υποσύνολο ασθενών (21%) επιτρεπόταν επίσης να χρησιμοποιήσει ένα συνήθως χρησιμοποιούμενο ταυτόχρονο, προληπτικό φαρμακευτικό προϊόν (βήτα-αποκλειστές, αποκλειστή διαύλων ασβεστίου/βενζοκυκλοεπτένιο, αντικαταθλιπτικά, αντισπασμωδικά). Συνολικά, 30% των ασθενών είχαν χρησιμοποιήσει προηγουμένως τοπιραμάτη και 15% οναβοτουλινική τοξίνη Α. Ένα σύνολο 1.034 ασθενών συμπλήρωσαν την περίοδο διπλά τυφλής θεραπείας 12 εβδομάδων.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 12 εβδομάδων. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η επίτευξη μείωσης τουλάχιστον 50% από την έναρξη στις ημέρες κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας μηνιαίως (50% ποσοστό ανταποκριθέντων), η μέση μεταβολή από την έναρξη στην αναφερόμενη από τους ασθενείς βαθμολογία HIT-6, και η μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων για οξεία κεφαλαλγία. Τόσο το μηνιαίο όσο και το τριμηνιαίο σχήμα χορήγησης της φρεμανεζουμάμπης κατέδειξαν στατιστικά σημαντική και κλινικά ουσιαστική βελτίωση από την έναρξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τα βασικά καταληκτικά σημεία (βλ. Πίνακα 3). Η επίδραση επίσης εμφανίστηκε ακόμα και από τον πρώτο μήνα και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου της θεραπείας (βλ. Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας για τη Μελέτη 2



Μέση τιμή κατά την έναρξη (μηνιαίος μέσος αριθμός ημερών κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας): Εικονικό φάρμακο: 13,3, Τριμηνιαίο σχήμα AJOVY: 13,2, Μηνιαίο σχήμα AJOVY: 12,8.

Πίνακας 3: Βασικές εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη Μελέτη 2 στη χρόνια ημικρανία

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Εικονικό φάρμακο (n=371)	Φρεμανεζουμάμπη 675 mg κάθε τρεις μήνες (n=375)	Φρεμανεζουμάμπη 225 mg μηνιαίως με 675 mg δόση έναρξης (n=375)
MHD Μέση μεταβολή ^α (95% CI) TD (95% CI) ^β Τιμή κατά την έναρξη (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)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) ^α	-	p<0,0001	p<0,0001
MMD Μέση μεταβολή ^α (95% CI) TD (95% CI) ^β Τιμή κατά την έναρξη (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)
Τιμή p (έναντι εικονικού φαρμάκου) ^α	-	p<0,0001	p<0,0001

50% Ποσοστό ανταπόκρισης MHD Ποσοστό [%]	18,1%	37,6%	40,8%
Τιμή <i>p</i> (έναντι εικονικού φαρμάκου)	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
75% Ποσοστό ανταπόκρισης MHD Ποσοστό [%]	7,0%	14,7%	15,2%
Τιμή <i>p</i> (έναντι εικονικού φαρμάκου)	-	<i>p</i> =0,0008	<i>p</i> =0,0003
Σύνολο HIT-6 Μέση μεταβολή ^α (95% CI) Τιμή κατά την έναρξη (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)
Τιμή <i>p</i> (έναντι εικονικού φαρμάκου) ^α	-	<i>p</i> =0,0001	<i>p</i> <0,0001
ΜΑΗΜD Μέση μεταβολή ^α (95% CI) TD (95% CI) ^β Τιμή κατά την έναρξη (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)
Τιμή <i>p</i> (έναντι εικονικού φαρμάκου) ^α	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HIT-6 = Δοκιμασία Αντίκτυπου Κεφαλαλγίας (Headache Impact Test), ΜΑΗΜD = ημέρες φαρμάκων για οξεία κεφαλαλγία μηνιαίως, MHD = ημέρες κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας μηνιαίως, MMD = ημέρες ημικρανίας μηνιαίως, SD = τυπική απόκλιση, TD = διαφορά θεραπείας
^α Για όλα τα καταληκτικά σημεία, η μέση μεταβολή και οι τιμές CI βασίζονται στο μοντέλο ANCOVA το οποίο περιλάμβανε τη θεραπεία, το φύλο, την περιοχή και τη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη (ναι/όχι) ως σταθερές επιδράσεις, και την αντίστοιχη τιμή κατά την έναρξη και τα έτη από την εμφάνιση της ημικρανίας ως συμμεταβλητές.

^β Η διαφορά θεραπείας βασίζεται στην ανάλυση MMRM με τη θεραπεία, το φύλο, την περιοχή και τη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη (ναι/όχι), τον μήνα και τον μήνα θεραπείας ως σταθερές επιδράσεις, και την αντίστοιχη τιμή κατά την έναρξη και τα έτη από την εμφάνιση της ημικρανίας ως συμμεταβλητές.

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ένα άλλο ταυτόχρονο, προληπτικό φαρμακευτικό προϊόν για ημικρανία, η διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών κεφαλαλγίας (MHD) τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας που παρατηρήθηκε μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου ήταν -1,3 ημέρες (95% CI: -2,66, 0,03) και μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως με δόση έναρξης 675 mg και του εικονικού φαρμάκου -2,0 ημέρες (95% CI: -3,27, -0,67).

Σε ασθενείς οι οποίοι είχαν χρησιμοποιήσει προηγουμένως τοπιραμάτη, η διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών κεφαλαλγίας (MHD) τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας που παρατηρήθηκε μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου ήταν -2,7 ημέρες (95% CI: -3,88, -1,51) και μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως με δόση έναρξης 675 mg και του εικονικού φαρμάκου -2,9 ημέρες (95% CI: -4,10, -1,78). Σε ασθενείς οι οποίοι είχαν χρησιμοποιήσει προηγουμένως οναβοτουλιλική τοξίνη Α, η διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών κεφαλαλγίας (MHD) τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας που παρατηρήθηκε μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου ήταν -1,3 ημέρες (95% CI: -3,01, -0,37) και μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως με δόση έναρξης 675 mg και του εικονικού φαρμάκου -2,0 ημέρες (95% CI: -3,84, -0,22).

Περίπου 52% των ασθενών στη μελέτη έκαναν υπερβολική χρήση φαρμάκων για οξεία κεφαλαλγία. Η παρατηρούμενη διαφορά θεραπείας για τη μείωση των μηνιαίων ημερών κεφαλαλγίας (MHD) τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας μεταξύ της φρεμανεζουμάμπης 675 mg κάθε τρεις μήνες και του εικονικού φαρμάκου σε αυτούς τους ασθενείς ήταν -2,2 ημέρες (95% CI: -3,14, -1,22) και μεταξύ της

φρεμανεζουμάμπης 225 mg μηνιαίως με δόση έναρξης 675 mg και του εικονικού φαρμάκου -2,7 ημέρες (95% CI: -3,71, -1,78).

Μακροχρόνια μελέτη (Μελέτη 3)

Για όλους τους ασθενείς με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για έως και 12 πρόσθετους μήνες στη μακροχρόνια μελέτη (Μελέτη 3), στην οποία οι ασθενείς έλαβαν 225 mg φρεμανεζουμάμπης μηνιαίως ή 675 mg κάθε τρεις μήνες. 79% των ασθενών ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας 12 μηνών της Μελέτης 3. Συγκεντρωτικά και στα δύο δοσολογικά σχήματα, παρατηρήθηκε μια μείωση 6,6 ημερών ημικρανίας μηνιαίως μετά από 15 μήνες σε σύγκριση με την τιμή κατά την έναρξη της Μελέτης 1 και της Μελέτης 2. 61% των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη Μελέτη 3 πέτυχαν ανταπόκριση 50% κατά τον τελευταίο μήνα της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε σήμα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης περιόδου θεραπείας 15 μηνών.

Ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φρεμανεζουμάμπης καταδείχθηκε ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, φυλής, χρήσης ταυτόχρονων προληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (βήτα-αποκλειστών, αποκλειστή διαύλων ασβεστίου/βενζοκυκλοπενίου, αντικαταθλιπτικών, αντισπασμωδικών), χρήσης τοπιραμάτης ή οναβοτουλινικής τοξίνης A για ημικρανία στο παρελθόν και υπερβολικής χρήσης φαρμάκων για οξεία κεφαλαλγία.

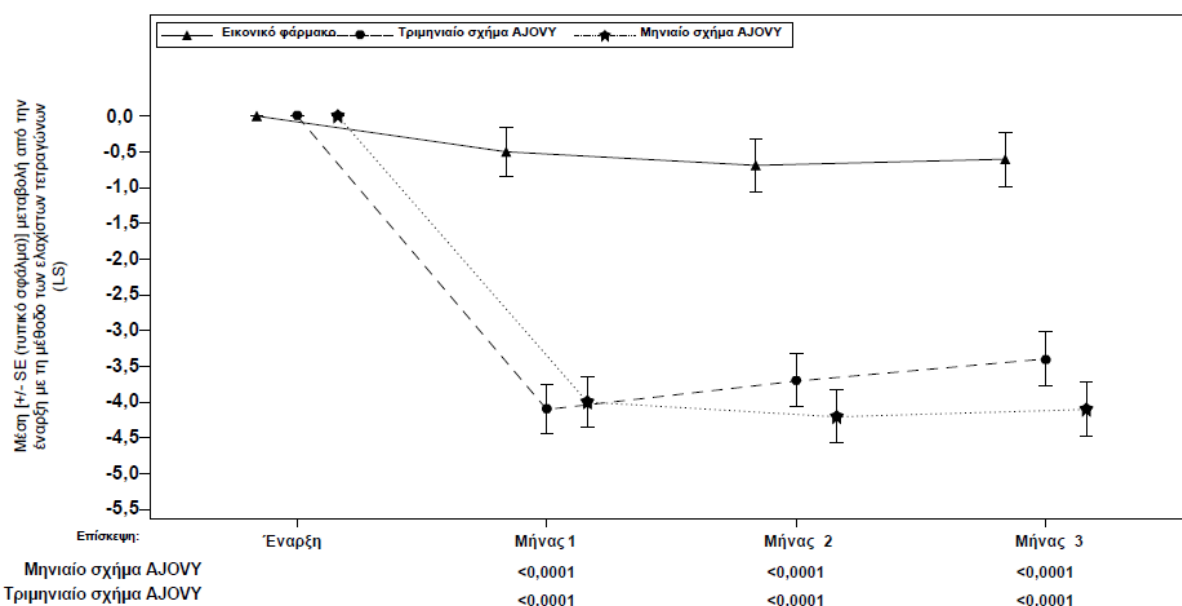
Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φρεμανεζουμάμπης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (2% των ασθενών).

Ημικρανία που είναι δύσκολο να θεραπευτεί

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φρεμανεζουμάμπης σε ένα σύνολο 838 ασθενών με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία με τεκμηριωμένη ανεπαρκή ανταπόκριση σε δύο έως τέσσερις κατηγορίες προηγούμενων, προληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων για ημικρανία, αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη (Μελέτη 4), η οποία περιλάμβανε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια περίοδο ανοιχτής επισήμανσης διάρκειας 12 εβδομάδων.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας 12 εβδομάδων. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η επίτευξη μείωσης τουλάχιστον 50% από την έναρξη στις ημέρες ημικρανίας μηνιαίως, η μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών κεφαλαλγίας τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας και η μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων για οξεία κεφαλαλγία. Τόσο το μηνιαίο όσο και το τριμηνιαίο σχήμα χορήγησης της φρεμανεζουμάμπης κατέδειξαν στατιστικά σημαντική και κλινικά ουσιαστική βελτίωση από την έναρξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τα βασικά καταληκτικά σημεία. Συνεπώς, τα αποτελέσματα της Μελέτης 4 είναι σε συμφωνία με τα κύρια ευρήματα των προηγούμενων μελετών αποτελεσματικότητας και επιπλέον καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα στην ημικρανία που είναι δύσκολο να θεραπευτεί, συμπεριλαμβανομένης μέσης μείωσης στις ημέρες ημικρανίας μηνιαίως (MMD) -3,7 (95% CI: -4,38, -3,05) με τη φρεμανεζουμάμπη κάθε τρεις μήνες και -4,1 (95% CI: -4,73, -3,41) με τη φρεμανεζουμάμπη μηνιαίως, σε σύγκριση με -0,6 (95% CI: -1,25, 0,07) στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. 34% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φρεμανεζουμάμπη κάθε τρεις μήνες και 34% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φρεμανεζουμάμπη μηνιαίως πέτυχαν τουλάχιστον 50% μείωση στις MMD, σε σύγκριση με 9% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$) κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 12 εβδομάδων. Η επίδραση επίσης εμφανίστηκε ακόμα και από τον πρώτο μήνα και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου της θεραπείας (βλ. Εικόνα 3). Δεν παρατηρήθηκε σήμα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 6 μηνών.

Εικόνα 3: Μέση μεταβολή από την έναρξη στον μηνιαίο μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας για τη Μελέτη 4



Μέση τιμή κατά την έναρξη (μηνιαίος μέσος αριθμός ημερών ημικρανίας): Εικονικό φάρμακο: 14,4, Τριμηνιαίο σχήμα AJOVY: 14,1, Μηνιαίο σχήμα AJOVY: 14,1.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AJOVY σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των κεφαλαλγιών ημικρανικού τύπου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόριες χορηγήσεις 225 mg και 675 mg φρεμανεζουμάμπης, ο διάμεσος χρόνος μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις (t_{max}) σε υγιή άτομα ήταν 5 έως 7 ημέρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της φρεμανεζουμάμπης μετά από υποδόρια χορήγηση 225 mg και 900 mg σε υγιή άτομα ήταν 55% (\pm SD του 23%) έως 66% (\pm SD του 26%). Αναλογικότητα προς τη δόση, με βάση τη φαρμακοκινητική πληθυσμού, παρατηρήθηκε μεταξύ 225 mg και 675 mg. Σταθεροποιημένη κατάσταση επετεύχθη περίπου μέχρι τις 168 ημέρες (περίπου 6 μήνες) μετά τα δοσολογικά σχήματα 225 mg μηνιαίως και 675 mg κάθε τρεις μήνες. Ο διάμεσος λόγος συσσώρευσης, με βάση τα δοσολογικά σχήματα μία φορά μηνιαίως και μία φορά κάθε τρεις μήνες, είναι περίπου 2,4 και 1,2, αντίστοιχα.

Κατανομή

Θεωρώντας ότι η παραγόμενη από το μοντέλο εκτιμώμενη βιοδιαθεσιμότητα 66% (\pm SD του 26%) ισχύει για τον πληθυσμό ασθενών, ο όγκος κατανομής για έναν τυπικό ασθενή ήταν 3,6 l (35,1% CV) μετά την υποδόρια χορήγηση 225 mg, 675 mg και 900 mg φρεμανεζουμάμπης.

Βιομετασχηματισμός

Παρόμοια με άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, η φρεμανεζουμάμπη αναμένεται ότι αποδομείται μέσω ενζυμικής πρωτεόλυσης σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα.

Αποβολή

Θεωρώντας ότι η παραγόμενη από το μοντέλο εκτιμώμενη βιοδιαθεσιμότητα 66% (\pm SD του 26%) ισχύει για τον πληθυσμό ασθενών, η κεντρική κάθαρση για έναν τυπικό ασθενή ήταν 0,09 l/ημέρα (23,4% CV) μετά την υποδόρια χορήγηση 225 mg, 675 mg και 900 mg φρεμανεζουμάμπης. Τα σχηματιζόμενα μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μπορούν να επαναχρησιμοποιηθούν στο σώμα για *de novo* σύνθεση πρωτεϊνών ή απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Η φρεμανεζουμάμπη έχει εκτιμώμενο χρόνο ημίσειας ζωής 30 ημερών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που εξέτασε την ηλικία, τη φυλή, το φύλο και το βάρος διενεργήθηκε με δεδομένα από 2.546 άτομα. Αναμένεται κατά δύο φορές μεγαλύτερη έκθεση στο χαμηλότερο τεταρτημόριο σωματικού βάρους (43,5 έως 60,5 kg) σε σύγκριση με το υψηλότερο τεταρτημόριο σωματικού βάρους (84,4 έως 131,8 kg). Ωστόσο, το σωματικό βάρος δεν είχε καμία παρατηρηθείσα επίδραση στην κλινική αποτελεσματικότητα με βάση τις αναλύσεις έκθεσης-απόκρισης σε ασθενείς με επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για τη φρεμανεζουμάμπη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη σχέση έκθεσης-αποτελεσματικότητας σε άτομα με σωματικό βάρος >132 kg.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένου ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν είναι γνωστό ότι αποβάλλονται μέσω των νεφρικών οδών ή μεταβολίζονται στο ήπαρ, η νεφρική και η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της φρεμανεζουμάμπης. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <30 ml/min/1,73m²) δεν έχουν μελετηθεί. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των ενοποιημένων δεδομένων από τις κλινικές μελέτες του AJOVY δεν αποκάλυψαν κάποια διαφορά στη φαρμακοκινητική της φρεμανεζουμάμπης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Καθώς η φρεμανεζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονοτοξικότητας ή καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Σακχαρόζη
Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (EDTA)
Πολυσορβικό 80 (E 433)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Προγεμισμένη σύριγγα

3 χρόνια

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την(ις) προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες) ή την(ις) προγεμισμένη(ες) συσκευή(ές) τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται(ονται) από το φως.

Το ΑJOVY μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου για έως και 7 ημέρες σε θερμοκρασία έως 30 °C. Το ΑJOVY πρέπει να απορριφθεί εάν έχει παραμείνει εκτός ψυγείου για διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών.

Αφού φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου, μην το επανατοποθετήσετε στο ψυγείο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη σύριγγα

Διάλυμα 1,5 ml σε σύριγγα των 2,25 ml από γυαλί Τύπου I με πώμα εισχώρησης εμβόλου (βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και βελόνα.

Συσκευασίες της 1 ή των 3 προγεμισμένων συρίγγων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας που περιέχει διάλυμα 1,5 ml σε σύριγγα των 2,25 ml από γυαλί Τύπου I με πώμα εισχώρησης εμβόλου (βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και βελόνα.

Συσκευασίες της 1 ή των 3 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης

Οι λεπτομερείς οδηγίες χρήσης που παρέχονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά βήμα προς βήμα.

Η προγεμισμένη σύριγγα και η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας προορίζονται για μία μόνο χρήση. Το ΑJOVY δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.

Το ΑJOVY δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα έχει καταψυχθεί.

Η προγεμισμένη σύριγγα και η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας δεν πρέπει να ανακινείται.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TEVA GmbH

Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/19/1358/001 – 1 προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/19/1358/002 – 3 προγεμισμένες σύριγγες

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

EU/1/19/1358/003 – 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
EU/1/19/1358/004 – 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαρτίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6 Νοεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 6 Νοεμβρίου 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Τρόπος διάθεσης

Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό λόγω ανάγκης καθοδήγησης & επίβλεψης των πρώτων χορηγήσεων & παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Τιμές πώλησης

AJOVY INJ.SO.PFS 225MG BTx1 PF.SYR

Τιμή παραγωγού: 357,63€, Χονδρική τιμή: 362,99€, Λιανική τιμή: 423,25€

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"**

AJO-GR-NP-00039, 01/2024