

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aimovig® 70 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Aimovig® 140 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Aimovig® 70 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Aimovig® 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aimovig 70 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 70 mg erenumabu.

Aimovig 140 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 140 mg erenumabu.

Aimovig 70 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 70 mg erenumabu.

Aimovig 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 140 mg erenumabu.

Erenumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Roztwór jest klarowny do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Aimovig jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien zainicjować lekarz doświadczony w diagnozowaniu i leczeniu migreny.

Dawkowanie

Leczenie jest przeznaczone dla pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia leczenia erenumabem występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc.

Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 70 mg erenumabu co 4 tygodnie. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z podania dawki 140 mg co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Każdą dawkę 140 mg należy podać jako jedno podskórne wstrzyknięcie 140 mg lub dwa podskórne wstrzyknięcia po 70 mg.

Badania kliniczne wykazały, że u większości pacjentów odpowiadających na leczenie korzyści kliniczne występowały w ciągu 3 miesięcy. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach terapii. Zaleca się regularną ocenę konieczności kontynuacji leczenia.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Aimovig u pacjentów w podeszłym wieku. Dostosowanie dawki nie jest wymagane, gdyż wiek nie wpływa na farmakokinetykę erenumabu.

Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aimovig u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Aimovig jest przeznaczony do podawania podskórnego.

Produkt leczniczy Aimovig jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta po właściwym przeszkoleniu. Wstrzyknięcie może również wykonać inna osoba, która została odpowiednio przeszkolona. Wstrzyknięcie można podawać w brzuch, udo lub zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (wstrzyknięcie w ramię możliwe jest tylko, jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba niż pacjent; patrz punkt 5.2). Miejsce wstrzyknięć należy zmieniać, a produktu nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest bolesna, stłuczona, zaczerwieniona lub stwardniała.

Ampułko-strzykawka

Należy wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki z produktem leczniczym Aimovig. Każda ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia, a jej zawartość należy podać w całości, nie pozostawiając żadnych resztek roztworu.

Przejrzyste wskazówki dotyczące podawania produktu znajdują się w instrukcji stosowania podanej w ulotce dla pacjenta.

Wstrzykiwacz

Należy wstrzyknąć całą zawartość wstrzykiwacza. Każdy wstrzykiwacz jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, a jego zawartość należy podać w całości, nie pozostawiając żadnych resztek roztworu.

Przejrzyste wskazówki jak podawać produkt leczniczy znajdują się w instrukcji stosowania podanej w ulotce dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z niektórymi ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi byli wyłączeni z badań klinicznych (patrz punkt 5.1). Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów.

Identyfikowalność

Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy dokładnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Osoby wrażliwe na lateks

Zdejmowalny korek ampułko-strzykawki/wstrzykiwacza z produktem leczniczym Aimovig zawiera suchy lateks naturalny, który może wywoływać reakcje alergiczne u osób wrażliwych na lateks.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W oparciu o szlaki metaboliczne przeciwciał monoklonalnych, nie oczekuje się wpływu na ekspozycję innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. W badaniach prowadzonych wśród zdrowych ochotników nie obserwowano interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol i norgestymat) lub sumatryptanem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania erenumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Aimovig w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy erenumab przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Wiadomo, że ludzkie IgG wydzielane jest z mlekiem matki podczas pierwszych kilku dni po urodzeniu, a jego stężenie zmniejsza się wkrótce po porodzie. W konsekwencji, nie można wykluczyć ryzyka u karmionego piersią noworodka w tym krótkim czasie. Potem stosowanie produktu leczniczego Aimovig podczas karmienia piersią należy rozważyć tylko jeśli jest to klinicznie uzasadnione.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały brak wpływu na płodność samic i samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oczekuje się, że Aimovig nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W sumie ponad 2 500 pacjentów (ponad 2 600 pacjento-lat) stosowało produkt leczniczy Aimovig w badaniach rejestracyjnych. Z tej grupy ponad 1 300 pacjentów było narażonych na lek przez co najmniej 12 miesięcy.

Zgłaszanymi działaniami niepożądanymi zarówno w przypadku dawki 70 mg jak i 140 mg były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (5,6%/4,5%), zaparcie (1,3%/3,2%), skurcze mięśni (0,1%/2,0%) i świąd (0,7%/1,8%). Większość reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Mniej niż 2% pacjentów przerwało terapię ze względu na działania niepożądane.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 1 wymieniono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aimovig w 12-tygodniowych kontrolowanych placebo okresach badań, jak również po wprowadzeniu produktu do obrotu. W obrębie każdej grupy narządów wewnętrznych działania niepożądane zostały wymienione według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W każdej grupie o danej częstości występowania działania niepożądane wymieniono według zmniejszającej się ciężkości. Ponadto, kategorie częstości każdego działania niepożądanego oparto na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1 Wykaz działań niepożądanych

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | Kategoria częstości |
|---|--|---------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, obrzęk i pokrzywka | Często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Zaparcie | Często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Świąd ^a | Często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Skurcze mięśni | Często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^b | Często |
| ^a | Świąd obejmuje preferowane terminy oznaczające świąd uogólniony, świąd i wysypkę ze świądem. | |
| ^b | Patrz poniżej punkt „Reakcje w miejscu wstrzyknięcia”. | |

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane ze wstrzyknięciem

W zintegrowanej 12-tygodniowej kontrolowanej placebo fazie badań reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne i zwykle przemijające. Odnotowano jeden przypadek przerwania terapii u pacjenta stosującego dawkę 70 mg ze względu na wysypkę w miejscu wstrzyknięcia. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był ból miejscowy, zaczerwienienie i świąd. Ból w miejscu wstrzyknięcia zwykle ustępował w ciągu 1 godziny od podania.

Reakcje skórne

W zintegrowanej 12-tygodniowej kontrolowanej placebo fazie badań obserwowano przypadki wysypki, świądu i obrzęku, które w większości były łagodne i nie prowadziły do przerwania leczenia.

Immunogenność

W badaniach klinicznych częstość powstawania przeciwciał przeciwko erenumabowi w fazie leczenia

metodą podwójnie ślepej próby wyniosła 6,3% (56/884) wśród pacjentów otrzymujących dawkę 70 mg erenumabu (z których u 3 przeciwciała miały działanie neutralizujące w warunkach *in vitro*) oraz 2,6% (13/504) wśród pacjentów otrzymujących dawkę 140 mg erenumabu (w żadnym przypadku nie stwierdzono aktywności neutralizującej w warunkach *in vitro*). Powstanie przeciwciał przeciwko erenumabowi nie miało wpływu na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków przedawkowania.

W badaniach klinicznych pacjentom podawano podskórnie dawki do 280 mg, nie stwierdzając dowodów na toksyczność ograniczającą dawkę.

W przypadku przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo i stosować środki podtrzymujące, w zależności od potrzeb.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, leki przeciwmigrenowe, kod ATC: N02CX07

Mechanizm działania

Erenumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Receptor CGRP jest zlokalizowany w miejscach istotnych dla patofizjologii migreny, takich jak zwój nerwu trójdzielnego. Erenumab silnie i swoiście konkuruje o wiązanie z CGRP oraz hamuje jego aktywność w receptorze CGRP, i nie wykazuje istotnego działania na inne receptory z rodziny kalcytoniny.

CGRP jest neuropeptydem modulującym nocycetywny szlak sygnałowy oraz substancją rozszerzającą naczynia, związaną z patofizjologią migreny. W przeciwieństwie do innych neuropeptydów wykazano, że stężenie CGRP istotnie zwiększa się podczas migreny i powraca do normy, gdy ból głowy ustępuje. Dożylna infuzja CGRP wywołuje migreno-podobny ból głowy u pacjentów.

Hamowanie działania CGRP może teoretycznie osłabiać kompensacyjne rozszerzanie naczyń krwionośnych w przypadku schorzeń niedokrwienych. W badaniu oceniano wpływ pojedynczej dożylnej dawki 140 mg produktu leczniczego Aimovig u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową w warunkach kontrolowanego wysiłku. Aimovig wykazywał podobny czas trwania wysiłku, jak placebo i nie pogarszał niedokrwienia mięśnia sercowego u tych pacjentów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aimovig (erenumab) był oceniany w profilaktyce migreny w dwóch badaniach rejestracyjnych w migrenie przewlekłej i epizodycznej. W obu tych badaniach u włączonych pacjentów występował przynajmniej 12-miesięczny wywiad chorobowy migreny (z aurą lub bez), zgodnie z kryteriami diagnostycznymi opartymi na Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. International Classification of Headache Disorders, ICHD-III). Z badań wykluczono osoby w podeszłym wieku (>65 lat), pacjentów nadużywających opioidy w badaniu dotyczącym migreny przewlekłej, pacjentów nadużywających leki w badaniu dotyczącym migreny epizodycznej a także pacjentów z wcześniej przeżytym zawałem mięśnia sercowego, udarem, przejściowym incydem niedokrwiennym mózgu, niestabilną dławicą piersiową, pacjentów po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych lub innych zabiegach rewaskularyzacji w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową. Pacjenci z niewłaściwie kontrolowanym nadciśnieniem lub BMI>40 zostali wykluczeni z Badania 1.

Migrena przewlekła

Badanie 1

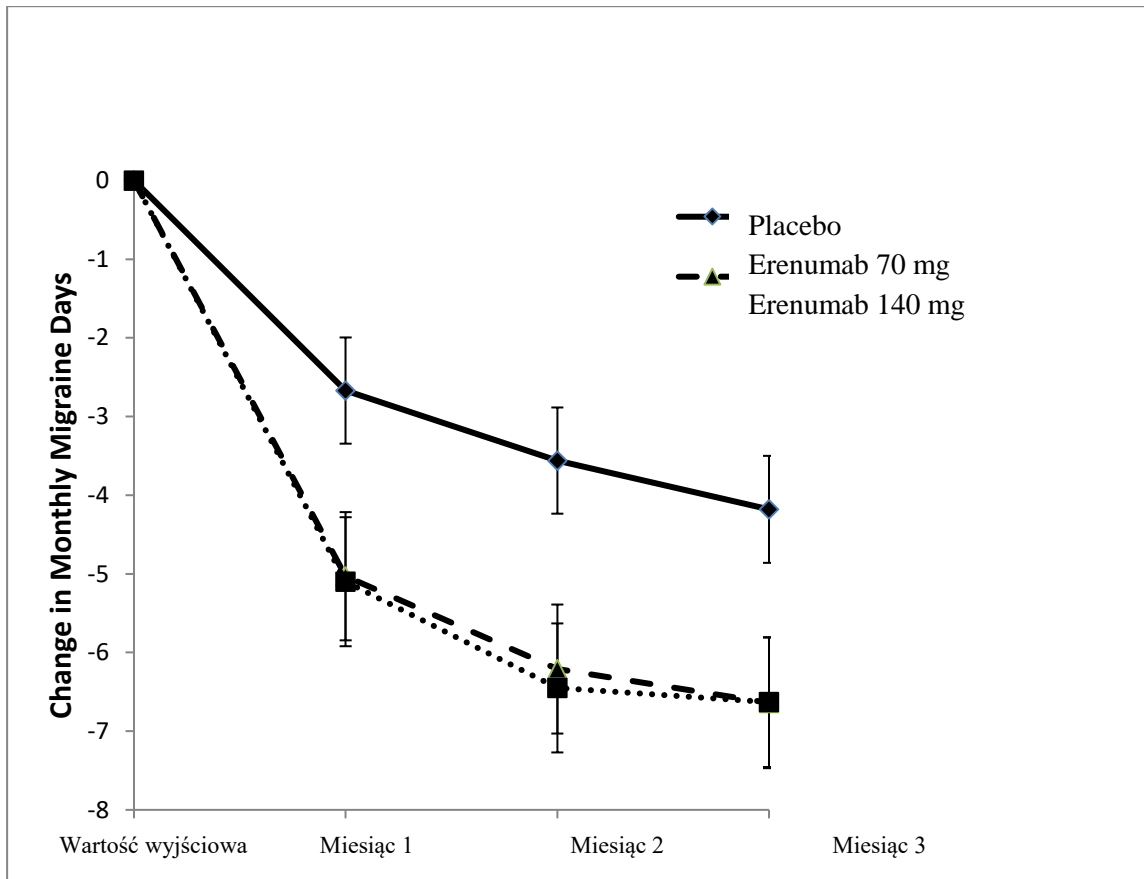
Aimovig (erenumab) był oceniany w monoterapii w profilaktyce przewlekłej migreny w randomizowanym, wielośrodowym, 12-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów cierpiących na migrenę z aurą lub bez aury (≥ 15 dni z bólem głowy na miesiąc z ≥ 8 dniami z migreną na miesiąc).

667 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 3:2:2 do grupy otrzymującej placebo (n = 286), lub dawkę 70 mg (n = 191) lub dawkę 140 mg (n = 190) erenumabu, ze stratyfikacją uwzględniającą nadużywanie leków stosowanych w stanach ostrego bólu głowy (występujące u 41% wszystkich pacjentów). Stosowanie leków w przypadku ostrego bólu głowy było dozwolone podczas badania.

Dane demograficzne i wyjściowe parametry choroby były zrównoważone i porównywalne pomiędzy grupami badawczymi. Mediana wieku pacjentów wynosiła 43 lata, 83% stanowiły kobiety i 94% pacjentów było rasy białej. Średnia częstotliwość migren przed rozpoczęciem badania wynosiła około 18 dni z migreną na miesiąc. Łącznie u 68% pacjentów nie powiodła się przynajmniej jedna lub więcej wcześniejszych farmakoterapii profilaktycznych z powodu braku skuteczności lub słabej tolerancji, a 49% pacjentów doświadczyło niepowodzenia dwóch lub więcej wcześniejszych farmakoterapii profilaktycznych z powodu braku skuteczności lub słabej tolerancji. Łącznie badanie ukończyło 366 (96%) pacjentów z grupy erenumabu i 265 (93%) pacjentów z grupy placebo (tj. dokonano u nich oceny w tygodniu 12.).

Zmniejszenie średniej liczby dni z migreną na miesiąc względem placebo obserwowano w analizie miesięcznej od miesiąca 1., a w dalszych analizach cotygodniowych początek działania erenumabu był widoczny od pierwszego tygodnia podawania leku.

Rycina 1 Zmiana w liczbie dni z migreną na miesiąc od wartości wyjściowych w miarę upływu czasu w badaniu 1. (z uwzględnieniem pierwszorzędnego punktu końcowego w miesiącu 3)



Change in Monthly Migraine Days = Zmiana w liczbie dni z migreną na miesiąc

Tabela 2 Zmiana parametrów skuteczności i rezultatów leczenia zgłaszanych przez pacjentów po 12 tygodniach względem wartości wyjściowych w badaniu 1

| | Aimovig (erenumab) 140 mg (n = 187) | Aimovig (erenumab) 70 mg (n = 188) | Placebo (n = 281) | Różnica między grupami leczenia (95% CI) | Wartość p |
|---|--|---|------------------------------|---|------------------------------|
| Parametry skuteczności | | | | | |
| Średnia zmiana MMD (95% CI) | -6,6 (-7,5; -5,8) | -6,6 (-7,5; -5,8) | -4,2 (-4,9; -3,5) | Oba -2,5 (-3,5; -1,4) | Oba <0,001 |
| Wartość wyjściowa (SD) | 17,8 (4,7) | 17,9 (4,4) | 18,2 (4,7) | | |
| Pacjenci z odpowiedzią ≥50% MMD | | | | | Oba <0,001 ^{a,d} |
| Odsetek [%] | 41,2% | 39,9% | 23,5% | | |
| Pacjenci z odpowiedzią ≥75% MMD | | | | | n/a ^b |
| Odsetek [%] | 20,9% | 17,0% | 7,8% | | |
| Liczba dni w miesiącu z użyciem leków przeciw migrenowych w trybie ostrym | | | | 70 mg: -1,9 (-2,6; -1,1) 140 mg: -2,6 (-3,3; -1,8) | Oba <0,001 ^a |
| Średnia zmiana (95% CI) | -4,1 (-4,7; -3,6) | -3,5 (-4,0; -2,9) | -1,6 (-2,1; -1,1) | | |
| Wartość wyjściowa (SD) | 9,7 (7,0) | 8,8 (7,2) | 9,5 (7,6) | | |
| Rezultaty leczenia zgłaszane przez pacjentów | | | | | |
| HIT-6 | | | | 70 mg: -2,5 (-3,7; -1,2) 140 mg: -2,5 (-3,7; -1,2) | n/a ^b |
| Średnia zmiana ^c (95% CI) | -5,6 (-6,5; -4,6) | -5,6 (-6,5; -4,6) | -3,1 (-3,9; -2,3) | | |
| Całkowity wynik MIDAS | | | | 70 mg: -11,9 (-19,3; -4,4) 140 mg: -12,2 (-19,7; -4,8) | n/a ^b |
| Średnia zmiana ^c (95% CI) | -19,8 (-25, 6; -14,0) | -19,4 (-25,2; -13,6) | -7,5 (-12,4; -2,7) | | |
| CI = przedział ufności; MMD = liczba dni z migreną na miesiąc; HIT-6 = Test wpływu bólu głowy (Headache Impact Test); MIDAS = Ocena niesprawności związanej z migreną (Migraine Disability Assessment) | | | | | |
| ^a W przypadku drugorzędowych punktów końcowych wszystkie wartości p są podane są jako nieskorygowane wartości p i są one statystycznie istotne po dostosowaniu uwzględniającym wielokrotne porównania. | | | | | |
| ^b W przypadku eksploracyjnych punktów końcowych nie przedstawiono wartości p. | | | | | |
| ^c W przypadku HIT-6: Zmianę i zmniejszenie wyniku względem stanu wyjściowego oceniano w ostatnich 4 tygodniach 12-tygodniowej fazy leczenia metodą podwójnie ślepej próby. W przypadku MIDAS: Zmianę i zmniejszenie wyniku względem stanu wyjściowego oceniano w czasie 12 tygodni. Do gromadzenia danych wykorzystano okres wycofania wynoszący 3 miesiące. | | | | | |
| ^d Wartości p wyliczono w oparciu o iloraz szans | | | | | |

U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na jedną lub więcej profilaktyczną farmakoterapię różnica pomiędzy grupami leczenia erenumabem w dawce 140 mg, a placebo w odniesieniu do redukcji MMD wyniosła -3,33 dnia (95% CI: -4,6; -2,1) a pomiędzy erenumabem w dawce 70 mg i placebo -2,5 dnia (95% CI: -3,8; -1,2). U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na dwie lub więcej profilaktycznych farmakoterapii różnica pomiędzy grupami leczenia 140 mg a placebo wyniosła -4,3 dnia (95% CI: -5,8; -2,8) a pomiędzy 70 mg i placebo -2,7 dnia (95% CI: -4,2; -1,2). Wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na jedną lub więcej profilaktyczną farmakoterapię, w grupie otrzymującej erenumab odnotowano większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej 50% redukcję MMD w porównaniu z placebo (40,8% dla dawki 140 mg, 34,7% dla dawki 70 mg w porównaniu z 17,3% dla placebo), przy ilorazie szans wynoszącym 3,3 (95% CI: 2,0; 5,5) dla 140 mg i 2,6 (95% CI: 1,6; 4,5) dla 70 mg. Wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na dwie lub więcej profilaktycznych farmakoterapii, odsetek wyniósł 41,3% dla 140 mg i 35,6% dla 70 mg w porównaniu z 14,2% dla placebo, przy ilorazie szans wynoszącym odpowiednio 4,2 (95% CI: 2,2; 7,9) i 3,5 (95% CI: 1,8; 6,6).

Okolo 41% pacjentów w badaniu nadużywało leków. Różnica pomiędzy grupą przyjmującą erenumab

w dawce 140 mg a placebo oraz pomiędzy grupą przyjmującą erenumab w dawce 70 mg a placebo w odniesieniu do redukcji MMD u tych pacjentów wyniosła -3,1 dnia (95% CI: -4,8; -1,4) =w obydwu przypadkach, a w odniesieniu do redukcji dni z ostrym użyciem leków antimigrenowych wyniosła ona -2,8 (95% CI: -4,2; -1,4) dla 140 mg i -3,3 (95% CI: -4,7; -1,9) dla 70 mg. W grupie otrzymującej erenumab odnotowano większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej 50% redukcję MMD w porównaniu z placebo (34,6% dla grupy otrzymującej dawkę 140 mg, 36,4% dla grupy otrzymującej dawkę 70 mg w porównaniu z 17,7% dla grupy placebo), przy ilorazie szans wynoszącym odpowiednio 2,5 (95% CI: 1,3; 4,94) i 2,7 (95% CI: 1,4; 5,2).

Skuteczność utrzymywała się aż do 1 roku w otwartym wydłużonym badaniu 1, w którym pacjenci otrzymywali 70 mg i/lub 140 mg erenumabu. 74,1% pacjentów ukończyło 52-tygodniowe badanie rozszerzone. Dla obydwu dawek, po 52 tygodniach obserwowano zmniejszenie o 9,3 MMD w porównaniu z podstawowym badaniem wyjściowym. 59% pacjentów ukończyło badanie osiągając 50% odpowiedź w ostatnim miesiącu badania.

Migrena epizodyczna

Badanie 2

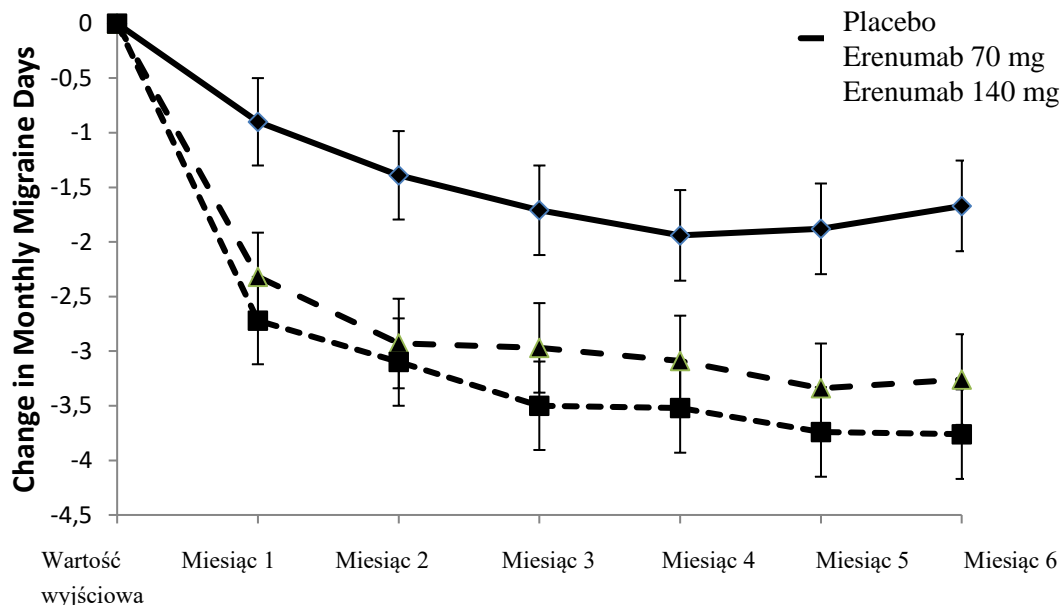
Aimovig (erenumab) był oceniany w profilaktyce migreny epizodycznej w randomizowanym, wielośrodkowym, 24-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z migreną z aurą lub bez (4-14 dni z migreną na miesiąc).

955 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej 140 mg (n = 319) lub 70 mg (n = 317) erenumabu lub placebo (n = 319). Pacjentom wolno było używać doraźnego leczenia przeciw bólom głowy podczas badania.

Dane demograficzne i wyjściowe parametry choroby były zrównoważone i porównywalne pomiędzy grupami badawczymi. Mediana wieku pacjentów wynosiła 42 lata, 85% stanowiły kobiety i 89% pacjentów było rasy białej. Średnia częstotliwość migren przed rozpoczęciem badania wynosiła około 8 dni z migreną na miesiąc. Ogólnie, 39% pacjentów nie odpowiedziało na jedną lub więcej wcześniejszą profilaktyczną farmakoterapię z powodu braku skuteczności lub słabej tolerancji. Łącznie fazę leczenia metodą podwójnie ślepej próby ukończyło 294 (92%) pacjentów z grupy otrzymującej 140 mg, 287 (91%) pacjentów z grupy otrzymującej 70 mg, i 284 pacjentów (89%) z grupy placebo.

U pacjentów leczonych erenumabem wystąpiło klinicznie istotne i statystycznie znamienne zmniejszenie częstości dni z migreną od miesiąca 4. do miesiąca 6. względem stanu wyjściowego (Rycina 2) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Różnice względem placebo były obserwowane począwszy od miesiąca 1.

Rycina 2 Zmiana w liczbie dni z migreną na miesiąc względem stanu wyjściowego w miarę upływu czasu w badaniu 2 (z uwzględnieniem pierwszorzędowego punktu końcowego w miesiącach 4, 5 i 6)



Change in Monthly Migraine Days = Zmiana w liczbie dni z migreną na miesiąc

Tabela 3 Zmiana parametrów skuteczności i rezultatów leczenia zgłaszanych przez pacjentów względem stanu wyjściowego w tygodniach 13-24 w badaniu 2

| | Aimovig (erenumab) 140 mg (n = 318) | Aimovig (erenumab) 70 mg (n = 312) | Placebo (n = 316) | Różnica pomiędzy grupami leczenia / (95% CI) | Wartość p |
|--|--|---|------------------------------|---|------------------------------|
| Parametry skuteczności | | | | | |
| Średnia zmiana MMD (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) | Oba <0,001 ^a |
| Wartość wyjściowa (SD) | 8,3 (2,5) | 8,3 (2,5) | 8,2 (2,5) | | |
| Pacjenci z odpowiedzią ≥50% MMD | | | | | |
| Odsetek [%] | 50,0% | 43,3% | 26,6% | | Oba <0,001 ^{a,d} |
| Pacjenci z odpowiedzią ≥75% MMD | | | | | |
| Odsetek [%] | 22,0% | 20,8% | 7,9% | n/a | n/a ^b |
| Liczba dni w miesiącu z użyciem leków przeciw migrenowych w trybie ostrym | | | | | |
| Średnia zmiana (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) | Oba <0,001 ^a |
| Wartość wyjściowa (SD) | 3,4 (3,5) | 3,2 (3,4) | 3,4 (3,4) | | |
| Rezultaty leczenia zgłaszane przez pacjentów | | | | | |
| HIT-6 | | | | | |
| Średnia zmiana ^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 (zmodyfikowany) – wynik całkowity | | | | | |
| Średnia zmiana ^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 = przedział ufności; MMD = liczba dni z migreną na miesiąc; HIT-6 = Test wpływu bólu głowy (Headache Impact Test); MIDAS = Ocena niesprawności związanej z migreną (Migraine Disability Assessment) | | | | | |
| ^a W przypadku drugorzędowych punktów końcowych wszystkie wartości p są zgłaszane jako nieskorygowane wartości p i są statystycznie znamienne po dostosowaniu uwzględniającym wielokrotne porównania | | | | | |
| ^b W przypadku eksploracyjnych punktów końcowych wartość p nie została przedstawiona. | | | | | |
| ^c W przypadku HIT-6: Zmianę i zmniejszenie wyniku względem stanu wyjściowego oceniano w ostatnich 4 tygodniach 12-tygodniowej fazy leczenia metodą podwójnie ślepej próby. W przypadku MIDAS: Zmianę i zmniejszenie wyniku względem stanu wyjściowego oceniano w czasie 24 tygodni. Do gromadzenia danych wykorzystano okres wycofania wynoszący 1 miesiąc. | | | | | |
| ^d wartości p wyliczone w oparciu o iloraz szans. | | | | | |

U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na jedną lub więcej profilaktyczną farmakoterapię różnica pomiędzy grupą przyjmującą erenumab w dawce 140 mg a placebo w odniesieniu do redukcji MMD wyniosła -2,5 (95% CI: -3,4; -1,7) a pomiędzy grupą przyjmującą erenumab w dawce 70 mg i placebo -2,0 (95% CI: -2,8; -1,2). W grupie otrzymującej erenumab odnotowano większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej 50% redukcję MMD w porównaniu z placebo (39,7% w grupie dawki 140 mg i 38,6% w grupie dawki 70 mg, przy ilorazie szans wynoszącym odpowiednio 3,1 [95% CI: 1,7; 5,5] i 2,9 [95% CI: 1,6; 5,3]).

Skuteczność utrzymywała się do 1 roku w aktywnej, re-randomizowanej części badania 2. Pacjenci byli re-randomizowani w aktywnej fazie leczenia (ATP) do grup stosujących 70 mg lub 140 mg erenumabu. 79,8% ukończyło badanie trwające 52 tygodnie. Redukcja ilości dni z migreną na miesiąc od wartości wyjściowych do 52 tygodnia wyniosła -4,22 w grupie stosującej 70 mg w ATP i -4,64 dnia w grupie stosującej 140 mg w ATP. W 52 tygodniu, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥50% Redukcję MMD od wartości wyjściowych wyniosł 61,0% w grupie stosującej 70 mg w ATP i 64,9% w grupie stosującej 140 mg w ATP.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Aimovig w profilaktyce migrenowych bólów głowy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Erenumab wykazuje kinetykę nieliniową w wyniku wiązania z receptorem CGRP-R. Jednak w terapeutycznie istotnych dawkach farmakokinetyka erenumabu po podaniu podskórnym raz na 4 tygodnie jest głównie liniowa z uwagi na wysycenie wiązania z CGRP-R. Po podskórnym podaniu dawki 140 mg raz w miesiącu i dawki 70 mg raz w miesiącu zdrowym ochotnikom średnia C_{max} (odchylenie standardowe [SD]) wyniosła odpowiednio 15,8 (4,8) $\mu\text{g/ml}$ i 6,1 (2,1) $\mu\text{g/ml}$, a średnia AUC_{last} (SD) wyniosła odpowiednio 505 (139) dni* $\mu\text{g/ml}$ i 159 (58) dni* $\mu\text{g/ml}$.

Obserwowano mniej niż 2-krotną kumulację najmniejszych stężeń w surowicy po podskórnym podawaniu dawek 140 mg co 4 tygodnie, a najmniejsze stężenia w surowicy były zbliżone do stanu stacjonarnego po upływie 12 tygodni podawania.

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki podskórnej 140 mg lub 70 mg erenumabu zdrowym osobom dorosłym mediana największego stężenia w surowicy została osiągnięta po 4 do 6 dniach, a szacunkowa bezwzględna dostępność biologiczna wyniosła 82%.

Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 140 mg średnia (SD) objętość dystrybucji w końcowej fazie eliminacji (V_z) została oszacowana na 3,86 (0,77) l.

Metabolizm/Eliminacja

Obserwowano dwie fazy eliminacji erenumabu. W małych stężeniach eliminacja zachodzi głównie przez wysycalne wiązanie z receptorem docelowym (CGRP-R), natomiast przy większych stężeniach eliminacja erenumabu zachodzi głównie poprzez niespecyficzną proteolizę. Przez cały czas podawania erenumab jest eliminowany głównie za pośrednictwem nieswoistej proteolizy, a efektywny okres półtrwania wynosi 28 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m² pc.) nie byli badani. Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca zintegrowane dane pochodzące z badań klinicznych z produktem leczniczym Aimovig nie wykazała różnicy w farmakokinetyce erenumabu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Erenumab, będący ludzkim przeciwciałem monoklonalnym nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450, a klirens wątrobowy nie jest głównym szlakiem usuwania erenumabu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród

i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania erenumabu. Erenumab nie jest aktywny farmakologicznie u gryzoni. Wykazuje aktywność biologiczną u małp cynomolgus, ale ten gatunek nie stanowi odpowiedniego modelu oceny ryzyka rakotwórczego. Potencjalnie mutagenne działanie erenumabu nie było oceniane; jednak nie należy spodziewać się, by przeciwciała monoklonalne wywoływały zmiany w DNA lub chromosomach.

W badaniach toksyczności przewlekłej nie występowały żadne działania niepożądane u dojrzałych płciowo małp, którym podskórnie podawano dawki do 150 mg/kg mc. dwa razy w tygodniu przez okres do 6 miesięcy przy ekspozycji układowej do 123-krotnie i 246-krotnie większej niż ekspozycja układowa dla dawki klinicznej wynoszącej odpowiednio 140 mg i 70 mg podawanej co 4 tygodnie, na podstawie AUC w surowicy. Nie stwierdzono również niepożądanego wpływu na zastępcze markery płodności (patologiczne zmiany anatomiczne lub histopatologiczne w narządach rozrodczych) w tych badaniach.

W badaniu zdolności rozrodczych małp cynomolgus nie stwierdzono wpływu na ciążę, rozwój zarodka i płodu lub rozwój pourodzeniowy (do wieku 6 miesięcy), gdy erenumab był podawany przez całą ciążę przy ekspozycji na poziomie w przybliżeniu 17-krotnie i 34-krotnie większym niż ekspozycja uzyskiwana u pacjentów otrzymujących erenumab według schematu dawkowania odpowiednio 140 mg i 70 mg co 4 tygodnie, na podstawie AUC. Oznaczalne stężenia erenumabu w surowicy były obserwowane u potomstwa małp przy urodzeniu, co potwierdza, że erenumab, podobnie jak inne przeciwciała klasy IgG, przenika przez łożysko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Kwas octowy lodowaty
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ampułko-strzykawka

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Po wyjęciu z lodówki Aimovig musi być użyty w ciągu 14 dni, jeśli jest przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) lub wyrzucony. Produkt przechowywany w wyższej temperaturze lub przez dłuższy czas należy zniszczyć.

Wstrzykiwacz

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Po wyjęciu z lodówki Aimovig musi być zużyty w ciągu 14 dni, jeśli jest przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) lub wyrzucony. Produkt przechowywany w wyższej temperaturze lub przez dłuższy czas należy zniszczyć.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka-strzykawka

Aimovig jest dostępny w ampułko-strzykawce (1 ml, szkło typu I) wyposażonej w igłę ze stali nierdzewnej i osłonkę igły (kautczuk zawierający lateks).

Aimovig jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 ampułko-strzykawkę.

Wstrzykiwacz

Aimovig jest dostępny we wstrzykiwaczu (1 ml, szkło typu I) wyposażonym w igłę ze stali nierdzewnej i osłonkę igły (kautczuk zawierający lateks).

Aimovig jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 wstrzykiwacz oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 (3x1) wstrzykiwacze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem roztwór należy uważnie obejrzeć. Roztwór nie może być zastosowany, jeśli jest on mętny, wyraźnie żółty bądź zawiera płatki lub cząstki.

Ampułka-strzykawka

Aby uniknąć dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia ampułko-strzykawkę należy odstawić na co najmniej 30 minut w temperaturze pokojowej (do 25°C) przed wykonaniem wstrzyknięcia. Należy także chronić ją przed bezpośrednim działaniem światła słonecznego. Należy wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki. Strzykawki nie należy ogrzewać za pomocą źródeł ciepła, takich jak gorąca woda lub mikrofalówka i nie wolno nią wstrząsać.

Wstrzykiwacz

Aby uniknąć dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia wstrzykiwacz należy odstawić na co najmniej 30 minut w temperaturze pokojowej (do 25°C) przed wykonaniem wstrzyknięcia. Należy także chronić go przed bezpośrednim działaniem światła słonecznego. Należy wstrzyknąć całą zawartość wstrzykiwacza. Wstrzykiwacza nie należy ogrzewać za pomocą źródeł ciepła, takich jak gorąca woda lub mikrofalówka i nie wolno nimi wstrząsać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1293/001-006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

26 lipca 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.