

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AJOVY® 225 mg/1,5 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir kullanıma hazır enjektör 225 mg fremanezumab içerir.

Fremanezumab Çin Hamster Over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir hümanize monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Disodyum etilendiamintetraasetik asit (EDTA) dihidrat 0,204 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için çözelti

Steril, pH'ı 5,5 ve ozmolalitesi 300-450 mOsm/kg olan, berrak veya opalesan, renksiz veya kısmen sarı renkte bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AJOVY, ayda en az 4 gün migren ağrısı yaşayan erişkinlerde migren profilaksisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi migren tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Fremanezumab tedavisi ayda en az 4 gün migren ağrısı olan hastalara yöneliktir.

AJOVY için, önerilen dozajı uygulamak üzere iki seçenek mevcuttur:

- Ayda bir uygulanan 225 mg (aylık dozaj) veya
- Üç ayda bir uygulanan 675 mg (3 x 225 mg) (üç aylık dozaj)

Dozaj seçenekleri arasında değişiklik yapılacağına, bir sonraki planlanmış uygulama tarihinde yeni rejimin ilk dozu uygulanmalıdır.

Fremanezumab tedavisi başlatılırken, reçeteyi yazan hekimin gerekli görmesi halinde, eşlik eden migren önleyici tedaviye devam edilebilir (bkz. bölüm 5.1).



Tedavinin faydası, tedavinin başlamasından sonraki 3 ay içinde değerlendirilmelidir. Tedaviye devam etme kararı hasta bazında bireysel olarak alınmalıdır. Daha sonra tedaviye devam etme ihtiyacının düzenli olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Bir AJOVY dozu kaçırılırsa, mümkün olan en kısa sürede belirtilen doz ve rejimde uygulanmalıdır. Unutulan dozları telafi etmek için çift doz uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:

AJOVY yalnız deri altı uygulama içindir. İntravenöz veya intramüsküler yolla uygulanmamalıdır. AJOVY, karın, uyluk veya üst kolun hassas, morarmış, kırmızı veya sert olmayan bölgelerine enjekte edilebilir. Çoklu enjeksiyonlarda enjeksiyon yerleri değiştirilmelidir.

Hastalar, bir sağlık uzmanı tarafından deri altına kendi kendine enjeksiyon tekniği konusunda talimat verildiği takdirde kendi kendilerine enjeksiyon yapabilirler. Uygulamaya ilişkin daha fazla talimat için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuk ve ergenlerde AJOVY'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Fremanezumabın 65 yaş ve üzeri hastalarda kullanımıyla ilgili sınırlı veri mevcuttur. Popülasyon farmakokinetik analizinin sonuçlarına dayalı olarak, doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açık şekilde kaydedilmelidir.

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Fremanezumab ile nadiren gelişen anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bazı reaksiyonlar geç ortaya çıksa da, reaksiyonların çoğu uygulamadan sonraki 24 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkili belirtiler konusunda uyarılmalıdır. Ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu meydana geldiğinde, uygun bir tedavi başlatılmalı ve fremanezumab ile tedaviye devam edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

Önemli kardiyovasküler hastalıklar

Önemli kardiyovasküler hastalıkları olan hastalar klinik çalışmalara alınmamıştır (bkz. Bölüm 5.1). Bu hastalarda güvenlilik verisi mevcut değildir.



Bu tıbbi ürün, her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

AJOVY ile hiçbir resmi klinik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. Fremanezumabın özelliklerine dayalı olarak hiç bir farmakokinetik ilaç etkileşimi beklenmemektedir. Ayrıca, klinik çalışmalar süresince, akut migren tedavilerinin (özellikle analjezikler, ergot türevleri ve triptanlar) ve migren önleyici tıbbi ürünlerin birlikte kullanılması, fremanezumabın farmakokinetiğini etkilememiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

AJOVY ile hiç bir resmi klinik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

AJOVY ile hiç bir resmi klinik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda AJOVY kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri vardır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

AJOVY gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Fremanezumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan IgG'sinin doğumdan sonraki ilk günlerde anne sütüne geçtiği ve kısa sürede düşük konsantrasyonlara düştüğü bilinmektedir; dolayısıyla, bu süre boyunca, emzirilen bebeklere yönelik bir risk göz ardı edilemez. Sonrasında, emzirme döneminde fremanezumab kullanımı yalnızca klinik olarak ihtiyaç duyulduğunda düşünülebilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

İnsanlarda fertilite verisi mevcut değildir. Mevcut klinik dışı veriler fertilite üzerinde hiç bir etki göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AJOVY araç ve makine kullanımı becerisi üzerindeki hiç bir etkiye sahip değildir veya ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Kayıt çalışmalarında toplamda 2.500'den fazla hasta (1.900 hasta yıldan fazla) AJOVY ile tedavi edilmiştir. 1.400'den fazla hasta en az 12 ay tedavi görmüştür.



Yaygın şekilde bildirilen advers ilaç reaksiyonları, enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar (ağrı [%24], sertlik [%17], eritem [%16] ve kaşıntı [%2]) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlarla tespit edilen advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıflandırmasına göre sunulmaktadır. Her bir sistem organ sınıfında, advers ilaç reaksiyonları sıklığa göre sıralanmaktadır. Her bir sıklık grubunda, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Sıklık kategorileri aşağıdaki düzene dayanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor).

AJOVY için aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen etki
Bağışıklık sistemi hastaları	Yaygın olmayan	Döküntü, kaşıntı, ürtiker ve şişme gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları
	Seyrek	Anafilaktik reaksiyon
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Enjeksiyon bölgesinde ağrı
		Enjeksiyon bölgesinde sertlik
		Enjeksiyon bölgesinde eritem
	Yaygın	Enjeksiyon bölgesinde kaşıntı
	Yaygın olmayan	Enjeksiyon bölgesinde döküntü

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Enjeksiyon bölgesinde en sık gözlenen lokal reaksiyonlar ağrı, sertlik ve eritem olmuştur. Tüm lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları geçici ve ağırlıklı olarak hafif ila orta şiddette olmuştur. Ağrı, sertlik ve eritem tipik olarak enjeksiyondan hemen sonra gözlenirken, kaşıntı ve döküntüler sırasıyla ortalama 24 ila 48 saat içinde ortaya çıkmıştır. Tüm enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, çoğu birkaç saat ve gün içinde olmak üzere, iyileşmiştir. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları genellikle tıbbi ürünün kesilmesini gerektirmemiştir.

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Anafilaktik reaksiyonlar nadiren bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, bazı reaksiyonlar daha geç ortaya çıksa da, çoğunlukla uygulamadan sonraki 24 saat içinde meydana gelmektedir.

İmmünojenisite

Plasebo kontrollü çalışmalarda, fremanezumab ile tedavi edilen hastaların %0,4'ü (1.701 hastanın 6'sı) anti-ilac antikorları (ADA) geliştirmiştir. Antikor yanıtları düşük titreli olmuştur. Bu altı hastanın biri nötralize edici antikorlar geliştirmiştir. 12 aylık tedavi ile hastaların %2,3'ünde (1.888



hastanın 43'ü) ADA tespit edilmiş ve bu hastaların %0,95'inde nötralize edici antikorlar bulunmaktadır. Fremanezumab güvenliliği ve etkililiği ADA gelişiminden etkilenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda 2000 mg'a kadar olan dozlar, doz sınırlayıcı toksisite olmaksızın intravenöz yoldan uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda, hastanın herhangi bir advers etki belirtisi veya semptomu için izlenmesi ve gerekirse uygun semptomatik tedavinin uygulanması önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) antagonistleri
ATC kodu: N02CD03

Etki mekanizması

Fremanezumab bir fare prekürsöründen türetilen bir hümanize IgG2Δa/kappa monoklonal antikorudur (mAb). Fremanezumab, seçici bir şekilde kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ligandına bağlanır ve her iki CGRP izoformunun (α- ve β-CGRP) CGRP reseptörüne bağlanmasını bloke eder. Fremanezumabın migren ataklarını önlediği kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, migrenin önlenmesinin trigeminal sistemi modüle eden etkisiyle elde edildiğine inanılmaktadır. CGRP seviyelerinin migren boyunca belirgin şekilde arttığı ve baş ağrısının azalmasıyla normale döndüğü gösterilmiştir.

Fremanezumab, CGRP için oldukça seçicidir ve yakın ilişkili sınıf üyelerine (amelin, kalsitonin, intermedin ve adrenomedullin gibi) bağlanmaz.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Fremanezumabın etkililiği, epizodik (Çalışma 1) ve kronik migrenli yetişkin hastalarda iki 12 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmada değerlendirilmiştir (Çalışma 2). Kaydedilen hastalar, Uluslararası Baş Ağrısı Hastalıkları Sınıflandırması (ICHD-III) tanı kriterlerine göre en az 12 aylık bir migren öyküsüne (auralı ve aurasız) sahip olmuştur. Yaşlı hastalar (> 70 yaş), ayda 4 günden fazla opioid veya barbitürat kullanan hastalar ve önceden miyokard enfarktüsü, serebrovasküler kaza ve tromboembolik olayları olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Epizodik migren çalışması (Çalışma 1)

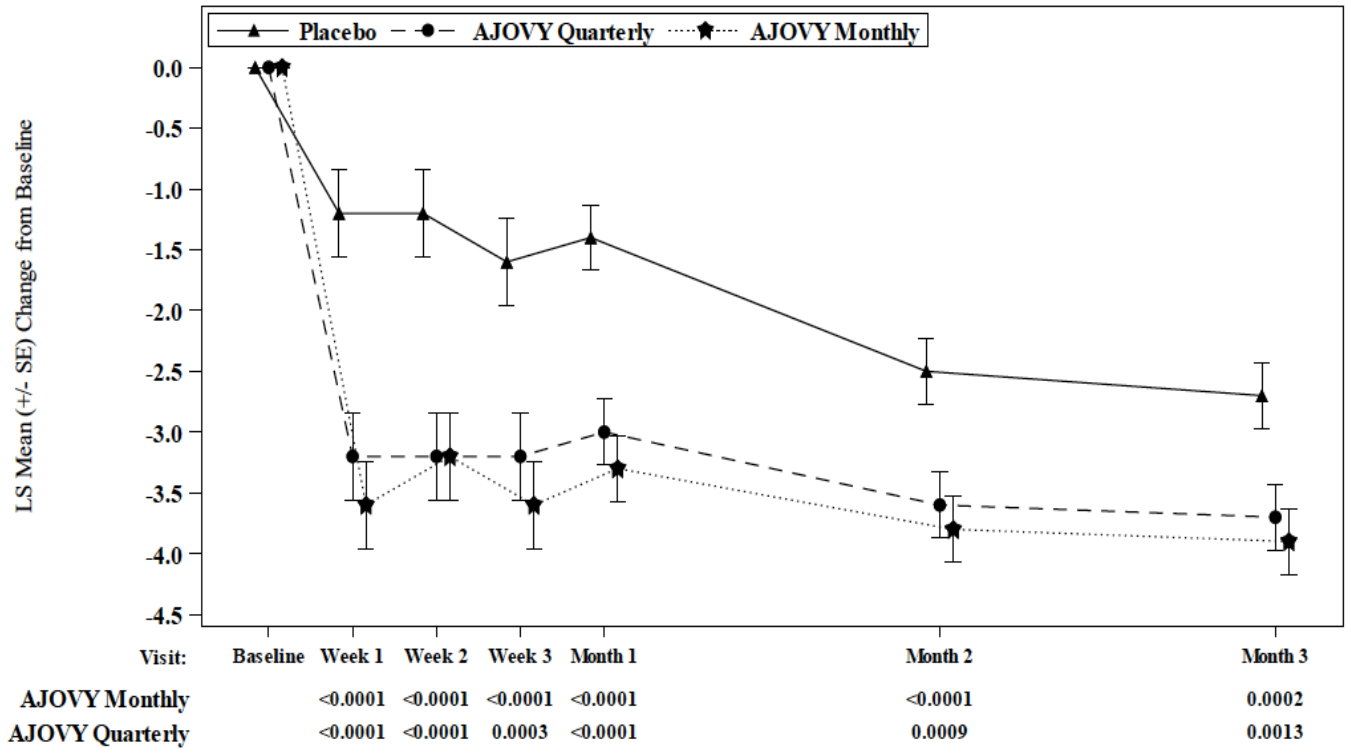
Fremanezumabın etkililiği, epizodik migrende 12 haftalık, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada değerlendirilmiştir (Çalışma 1). Çalışmaya epizodik migren öyküsü olan yetişkinler (ayda 15 baş ağrılı günden az) dahil edilmiştir. Toplam 875 hasta (742 kadın, 133 erkek) üç çalışma grubuna randomize edilmiştir: deri altı enjeksiyon olarak üç ayda bir 675 mg fremanezumab (3 aylık, n=291), ayda bir 225 mg fremanezumab (aylık, n=290) veya aylık plasebo uygulaması (n=294). Demografik özellikler ve başlangıçtaki hastalık özellikleri çalışma grupları arasında dengeli ve benzer şekilde olmuştur. Hastaların ortalama yaşı 42 (aralık: 18-70 yıl) olurken hastaların %85'ini kadınlar ve %80'ini beyaz hastalar oluşturmuştur. Başlangıçtaki



ortalama migren sıklığı ayda yaklaşık 9 migren günü olmuştur. Çalışma boyunca hastaların akut baş ağrısı ilaçları kullanmasına izin verilmiştir. Bir alt hasta grubunun (%21), yaygın olarak kullanılan eş zamanlı, profilaktik tıbbi ürün (beta blokerler, kalsiyum kanal blokeri/benzosiklohepten, antidepresanlar, antikonvülsanlar) kullanmasına izin verilmiştir. Genel olarak, hastaların %19'u önceden topiramat kullanmıştır. Toplam 791 hasta 12 haftalık çift kör periyodu tamamlamıştır.

Birincil etkililik sonlanım noktası, 12 haftalık tedavi periyodu boyunca aylık ortalama migrenli gün sayısında başlangıca göre ortalama değişim olmuştur. Temel ikincil sonlanım noktaları, başlangıca göre aylık migrenli gün sayısında en az %50 azalma, (%50 yanıt oranı), hasta tarafından bildirilen MIDAS puanında başlangıca göre ortalama değişim ve başlangıca göre aylık ortalama akut baş ağrısı ilacı kullanılan gün sayısındaki değişim olmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında, hem aylık hem de üç aylık fremanezumab dozaj rejimleri, temel sonlanım noktaları için, istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (bkz. Tablo 2). Ayrıca etki ilk ayın başından itibaren kendini göstermiş ve tedavi boyunca devam etmiştir (bkz. Şekil 1).

Şekil 1: Çalışma 1 için aylık ortalama migrenli gün sayısında başlangıca göre ortalama değişim



Başlangıçtaki ortalama (aylık ortalama migren günü sayısı): Plasebo: 9,1, AJOVY üç aylık: 9,2, AJOVY aylık: 8,9.



Tablo 2: Epizodik migrende Çalışma 1'deki temel etkililik sonuçları

Etkililik sonlanım noktası	Plasebo (n=290)	Fremanezumab 675 mg 3 aylık (n=288)	Fremanezumab 225 mg aylık (n=287)
MMD			
Ortalama değişim ^a (%95 CI)	-2,2 (-2,68, -1,71)	-3,4 (-3,94, -2,96)	-3,7 (-4,15, -3,18)
TD (%95 CI) ^b	-	-1,2 (-1,74, -0,69)	-1,4 (-1,96, -0,90)
Başlangıç (SD)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
<i>P-değeri (plaseboya karşı)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
MHD			
Ortalama değişim ^a (%95 CI)	-1,5 (-1,88, -1,06)	-3,0 (-3,39, -2,55)	-2,9 (-3,34, -2,51)
TD (%95 CI) ^b	-	-1,5 (-1,95, -1,02)	-1,5 (-1,92, -0,99)
Başlangıç (SD)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
<i>P-değeri (plaseboya karşı)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
%50 yanıt veren hasta oranı	%27,9	%44,4	%47,7
MMD			
Oran [%]			
<i>P-değeri (plaseboya karşı)</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
%75 yanıt veren hasta oranı	%9,7	%18,4	%18,5
MMD			
Oran [%]			
<i>P-değeri (plaseboya karşı)</i>	-	<i>p=0,0025</i>	<i>p=0,0023</i>
MIDAS toplam			
Ortalama değişim ^a (%95 CI)	-17,5 (-20,62, -14,47)	-23,0 (-26,10, -19,82)	-24,6 (-27,68, -21,45)
Başlangıç (SD)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)
<i>P-değeri (plaseboya karşı)^a</i>	-	<i>p=0,0023</i>	<i>p<0,0001</i>
MAHMD			
Ortalama değişim ^a (%95 CI)	-1,6 (-2,04, -1,20)	-2,9 (-3,34, -2,48)	-3,0 (-3,41, -2,56)
TD (%95 CI) ^b	-	-1,3 (-1,73, -0,78)	-1,3 (-1,81, -0,86)
Başlangıç (SD)	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
<i>P-değeri (plaseboya karşı)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>

CI = güven aralığı; MAHMD = aylık akut baş ağrılı gün sayısı; MHD = en az orta şiddetteki aylık baş ağrılı gün sayısı; MIDAS = Migren Kısıtlılık Değerlendirmesi; MMD = aylık migrenli gün sayısı; SD = standart sapma; TD = tedavi farkı

^a Tüm sonlanım noktaları için, ortalama değişim ve güven aralıkları, tedavi, cinsiyet, bölge ve başlangıçtaki önleyici ilaç kullanımını (evet/hayır) sabit etkiler olarak ve buna karşılık gelen başlangıç değerlerini ve migrenin başlangıcından sonraki yılları eş değişkenler olarak içeren ANCOVA modeline dayanmaktadır.

^b Tedavi farkı, tedavi, cinsiyet, bölge ve başlangıçtaki önleyici ilaç kullanımı (evet/hayır), ay ve tedavi ayını sabit etkiler olarak ve buna karşılık gelen başlangıç değeri ve buna karşılık gelen başlangıç değerlerini ve migrenin başlangıcından sonraki yılları eş değişkenler olarak içeren MMRM analizine dayanmaktadır.



Başka bir eşlik eden profilaktik migren tıbbi ürünü alan hastalarda, aylık migrenli gün sayısındaki (MMD) azalma için gözlemlenen tedavi farkı üç ayda bir 675 mg fremanezumab ve plasebo arasında -1,8 gün (%95 CI: -2,95, -0,55) ve aylık 225 mg fremanezumab ve plasebo arasında -2,0 gün (%95 CI: -3,21, -0,86) olmuştur.

Önceden topiramat alan hastalarda, aylık migrenli gün sayısındaki (MMD) azalma için gözlemlenen tedavi farkı üç ayda bir 675 mg fremanezumab ve plasebo arasında -2,3 gün (%95 CI: -3,64, -1,00) ve aylık 225 mg fremanezumab ve plasebo arasında -2,4 gün (%95 CI: -3,61, -1,13) olmuştur.

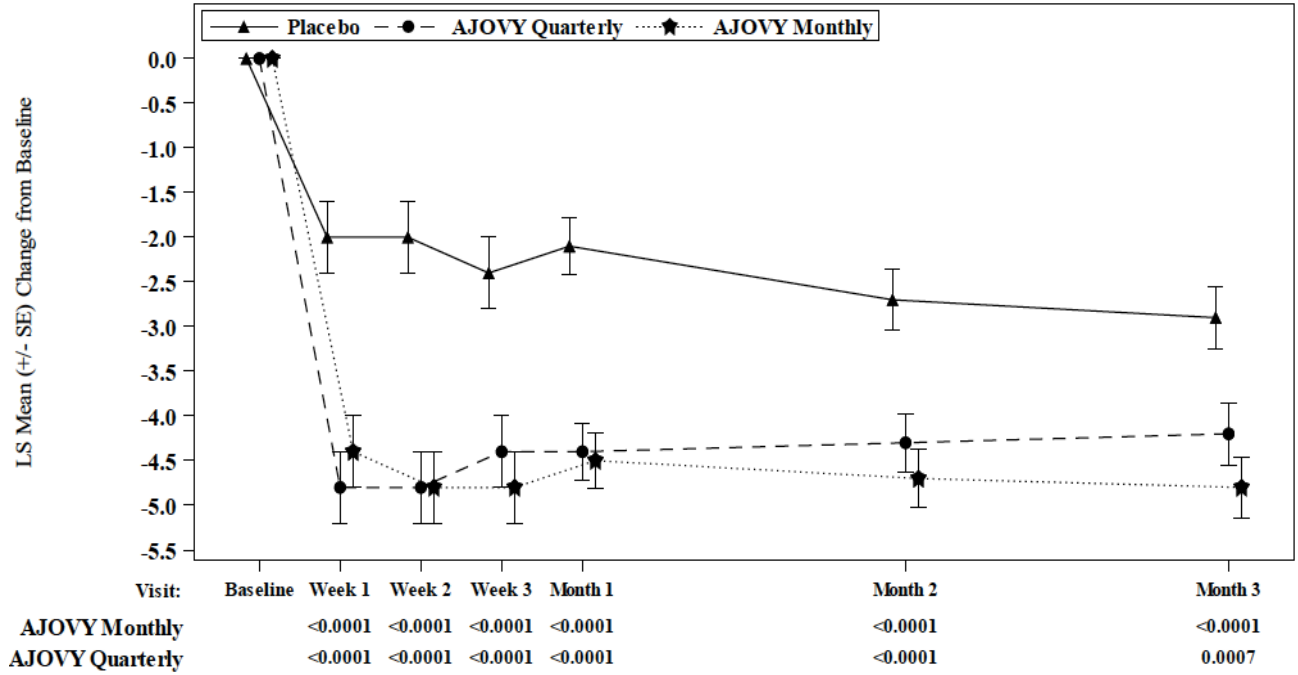
Kronik migren çalışması (Çalışma 2)

Kronik migrende fremanezumab 12 haftalık, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada değerlendirilmiştir (Çalışma 2). Çalışma popülasyonu kronik migren öyküsü olan yetişkinleri (ayda en az 15 veya daha yüksek baş ağrılı gün) içermiştir. Toplam 1.130 hasta (991 kadın, 139 erkek) üç çalışma grubuna randomize edilmiştir: deri altı enjeksiyon ile 675 mg fremanezumab başlangıç dozu ve ardından ayda bir 225 mg fremanezumab (aylık, n=379), üç ayda bir 675 mg fremanezumab (3 aylık, n=376), veya aylık plasebo uygulaması (n=375). Demografik özellikler ve başlangıçtaki hastalık özellikleri çalışma grupları arasında dengeli ve benzer şekilde olmuştur. Hastaların ortalama yaşı 41 (aralık: 18-70 yıl) olurken hastaların %88'ini kadınlar ve %79'unu beyaz hastalar oluşturmuştur. Başlangıçtaki ortalama baş ağrısı sıklığı (13 baş ağrılı günün en az orta dereceli olduğu) yaklaşık olarak ayda 21 baş ağrılı gün olmuştur. Çalışma boyunca hastaların akut baş ağrısı ilaçları kullanmasına izin verilmiştir. Bir alt hasta grubunun (%21), yaygın olarak kullanılan eş zamanlı, profilaktik tıbbi ürün (beta blokerler, kalsiyum kanal blokeri/benzosiklohepten, antidepresanlar, antikonvülsanlar) kullanmasına izin verilmiştir. Genel olarak, hastaların %30'u önceden topiramat ve %15'i onabotulinum toksin A kullanmıştır. Toplam 1.034 hasta 12 haftalık çift kör periyodu tamamlamıştır.

Birincil etkililik sonlanım noktası, 12 haftalık tedavi periyodu boyunca aylık ortalama baş ağrılı gün sayısında başlangıca göre ortalama değişim olmuştur. Temel ikincil sonlanım noktaları, başlangıca göre en az orta derecedeki aylık baş ağrılı gün sayısında en az %50 (%50 yanıt oranı) azalmaya ulaşılması, hasta tarafından bildirilen HIT-6 puanında başlangıca göre ortalama değişim ve başlangıca göre aylık ortalama akut baş ağrısı ilacı kullanılan gün sayısındaki değişim olmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında, hem aylık hem de üç aylık fremanezumab dozaj rejimleri, temel sonlanım noktaları için, istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (bkz. Tablo 3). Ayrıca etki ilk ayın başından itibaren kendini göstermiş ve tedavi boyunca devam etmiştir (bkz. Şekil 2).



Şekil 2: Çalışma 2 için aylık ortalama en az orta dereceli migren baş ağrılı gün sayısında başlangıca göre ortalama değişim



Başlangıçtaki ortalama (aylık ortalama en az orta dereceli migren günü sayısı): Plasebo: 13,3, AJOVY 3 aylık: 13,2, AJOVY aylık: 12,8.

Tablo 3: Kronik migrende Çalışma 2'deki temel etkililik sonuçları

Etkililik sonlanım noktası	Plasebo (n=371)	Fremanezumab 675 mg 3 aylık (n=375)	Fremanezumab 675 mg başlangıç dozu ile Fremanezumab 225 mg aylık (n=375)
MHD			
Ortalama değişim ^a (%95 CI)	-2,5 (-3,06, -1,85)	-4,3 (-4,87, -3,66)	-4,6 (-5,16, -3,97)
TD (%95 CI) ^b	-	-1,8 (-2,45, -1,13)	-2,1 (-2,77, -1,46)
Başlangıç (SD)	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
<i>P-değeri (plaseboya karşı)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
MMD			
Ortalama değişim ^a (%95 CI)	-3,2 (-3,86, -2,47)	-4,9 (-5,59, -4,20)	-5,0 (-5,70, -4,33)
TD (%95 CI) ^b	-	-1,7 (-2,44, -0,92)	-1,9 (-2,61, -1,09)
Başlangıç (SD)	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
<i>P-değeri (plaseboya karşı)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
%50 yanıt veren hasta oranı	%18,1	%37,6	%40,8
MHD			
Oran [%]			
<i>P-değeri (plaseboya karşı)</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
%75 yanıt veren hasta oranı	%7,0	%14,7	%15,2
MHD			
Oran [%]			



Etkililik sonlanım noktası	Plasebo (n=371)	Fremanezumab 675 mg 3 aylık (n=375)	Fremanezumab 675 mg başlangıç dozu ile Fremanezumab 225 mg aylık (n=375)
<i>P-değeri (plaseboya karşı)</i>	-	<i>p=0,0008</i>	<i>p=0,0003</i>
HIT-6 puanı Ortalama değişim ^a (%95 CI) Başlangıç (SD)	-4,5 (-5,38, -3,60) 64,1 (4,79)	-6,4 (-7,31, -5,52) 64,3 (4,75)	-6,7 (-7,71, -5,97) 64,6 (4,43)
<i>P-değeri (plaseboya karşı)^a</i>	-	<i>p=0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
MAHMD Ortalama değişim ^a (%95 CI) TD (%95 CI) ^b Başlangıç (SD)	-1,9 (-2,48, -1,28) - 13,0 (6,89)	-3,7 (-4,25, -3,06) -1,7 (-2,40, -1,09) 13,1 (6,79)	-4,2 (-4,79, -3,61) -2,3 (-2,95, -1,64) 13,1 (7,22)
<i>P-değeri (plaseboya karşı)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>

CI = güven aralığı; HIT-6: Baş ağrısı etki testi; MAHMD = aylık akut baş ağrılı gün sayısı; MHD = en az orta şiddetteki aylık baş ağrılı gün sayısı; MMD = aylık migrenli gün sayısı; SD = standart sapma; TD = tedavi farkı

^a Tüm sonlanım noktaları için, ortalama değişim ve güven aralıkları, tedavi, cinsiyet, bölge ve başlangıçtaki önleyici ilaç kullanımını (evet/hayır) sabit etkiler olarak ve buna karşılık gelen başlangıç değerlerini ve migrenin başlangıcından sonraki yılları eş değişkenler olarak içeren ANCOVA modeline dayanmaktadır.

^b Tedavi farkı, tedavi, cinsiyet, bölge ve başlangıçtaki önleyici ilaç kullanımı (evet/hayır), ay ve tedavi ayını sabit etkiler olarak ve buna karşılık gelen başlangıç değer ve buna karşılık gelen başlangıç değerlerini ve migrenin başlangıcından sonraki yılları eş değişkenler olarak içeren MMRM analizine dayanmaktadır.

Başka bir eşlik eden profilaktik migren tıbbi ürünü alan hastalarda, aylık baş ağrılı gün sayısındaki (MHD) azalma için gözlemlenen tedavi farkı üç ayda bir 675 mg fremanezumab ve plasebo arasında -1,3 gün (%95 CI: -2,66, 0,03) ve 675 mg fremanezumab başlangıç dozu ile aylık 225 mg fremanezumab ve plasebo arasında -2 gün (%95 CI: -3,27, -0,67) olmuştur.

Önceden topiramet alan hastalarda, aylık en az orta dereceli baş ağrılı gün sayısındaki (MMD) azalma için gözlemlenen tedavi farkı üç ayda bir 675 mg fremanezumab ve plasebo arasında -2,7 gün (%95 CI: -3,88, -1,51) ve 675 mg fremanezumab başlangıç dozu ile aylık 225 mg fremanezumab ve plasebo arasında -2,9 gün (%95 CI: -4,1, -1,78) olmuştur. Önceden onabotulinum toksin A alan hastalarda, aylık en az orta dereceli baş ağrılı gün sayısındaki (MMD) azalma için gözlemlenen tedavi farkı üç ayda bir 675 mg fremanezumab ve plasebo arasında -1,3 gün (%95 CI: -3,01, -0,37) ve 675 mg fremanezumab başlangıç dozu ile aylık 225 mg fremanezumab ve plasebo arasında -2 gün (%95 CI: -3,84, -0,22) olmuştur.

Çalışmadaki hastaların yaklaşık %52'sinde ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı mevcut olup, aylık en az orta dereceli baş ağrılı gün sayısındaki (MMD) azalma için gözlemlenen tedavi farkı üç ayda bir 675 mg fremanezumab ve plasebo arasında -2,2 gün (%95 CI: -3,14, -1,22) ve 675 mg fremanezumab başlangıç dozu ile aylık 225 mg fremanezumab ve plasebo arasında -2,7 gün (%95 CI: -3,71, -1,78) olmuştur.



Uzun süreli çalışma (Çalışma 3)

Tüm epizodik ve kronik migren hastaları için, hastaların aylık 225 mg fremanezumab veya 3 aylık 675 mg fremanezumab aldığı uzun süreli çalışmada (Çalışma 3) etkililik ilave bir 12 aya kadar devam etmiştir. Hastaların %79'u Çalışma 3'ün 12 aylık tedavi periyodunu tamamlamıştır. İki doz rejimi birleştirildiğinde, Çalışma 1 ve Çalışma 2 başlangıç değerlerine göre 15 ay sonra aylık migrenli gün sayısında 6,6 azalma gözlenmiştir. Çalışma 3'ü tamamlayan hastaların % 61'i, çalışmanın son ayında %50 yanıtı ulaşmıştır. 15 aylık birleştirilmiş tedavi süresince hiçbir güvenlik sinyali gözlemlenmemiştir.

İç ve dış faktörler

Fremanezumabın etkililiği ve güvenliliği yaş, cinsiyet, ırk, eş zamanlı profilaktik tıbbi ürünlerin (beta blokerler, kalsiyum kanal blokleri/benzosiklohepten, antidepresanlar, antikonvülsanlar) kullanımı, geçmişte migren için topiramat veya onabotulinumtoksin A kullanımı ve aşırı akut baş ağrısı ilacı kullanımından bağımsız olarak kanıtlanmıştır. Fremanezumabın 65 yaş ve üzeri hastalarda (hastaların %2'si) kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur.

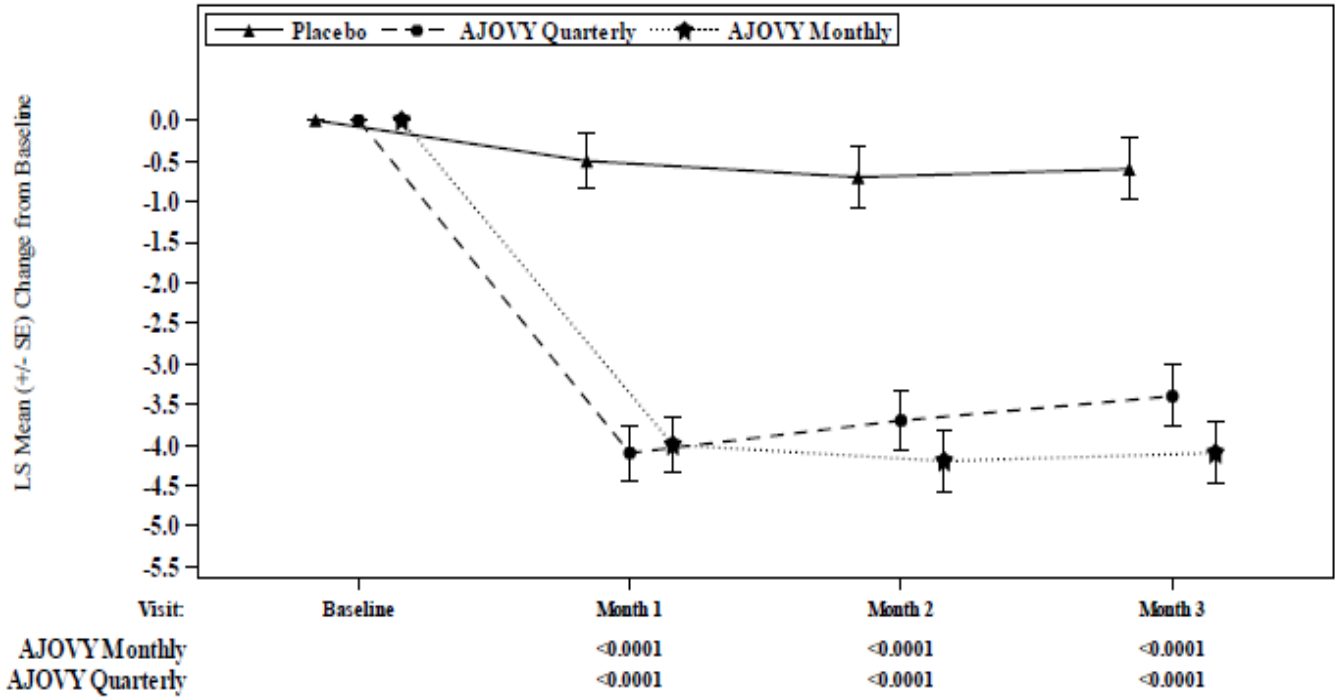
Tedavisi zor migren

Randomize bir çalışmada (Çalışma 4) önceki iki ila dört sınıf migren önleyici tıbbi ürüne yeterli yanıt vermediği kayıt altına alınan epizodik ve kronik migrenli toplam 838 hastada Fremanezumabın güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. Bu çalışma, 12 haftalık çift kör, plasebo kontrollü tedavi periyodu ve ardından 12 haftalık açık etiketli periyottan oluşmuştur.

Birincil etkililik sonlanım noktası, aylık ortalama migren gün sayısında 12 haftalık çift kör tedavi süresi boyunca başlangıca göre ortalama değişimdir. Temel ikincil sonlanım noktaları, başlangıca göre aylık migren günlerindeki en az %50 azalma, başlangıca göre en azından orta seviyede aylık ortalama baş ağrısı gününde değişiklik ve başlangıca göre akut baş ağrısı ilaç kullanımında aylık ortalama gün sayısında değişikliklerdir. Fremanezumabın hem aylık hem de üç aylık doz rejiminin, plasebo ile karşılaştırıldığında, temel sonlanım noktaları açısından istatistiksel olarak farklı olduğu ve başlangıca göre klinik anlamda iyileşme olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, Çalışma 4 sonuçları, önceki etkililik çalışmalarından elde edilen ana bulgularla tutarlı olup aylık migren günlerinde (MMD), plasebo ile tedavi edilen hastalardaki -0,6 (%95 CI: -1,25, 0,07) ile karşılaştırıldığında üç aylık fremanezumab ile -3,7'lik (%95 CI: -4,38, -3,05) ve bir aylık fremanezumab ile -4,1'lik (%95 CI: -4,73, -3,41) ortalama bir azalma sağlayarak tedavisi zor migrende etkililik gösterilmiştir. Üç aylık fremanezumab tedavisi alan hastaların %34'ünde ve bir aylık fremanezumab tedavisi alan hastaların %34'ünde, 12 haftalık tedavi süresince plasebo ile tedavi gören hastalar (%9) ile karşılaştırıldığında MMD'de en az %50'lik bir azalma elde edilmiştir (p<0,0001). Bu etki ayrıca en erken birinci aydan itibaren görülmüş ve tedavi periyodu boyunca korunmuştur (bkz. Şekil 3). Altı aylık tedavi periyodunda güvenlilik sinyali gözlenmemiştir.



Şekil 3: Çalışma 4 için Aylık Ortalama Migren Günleri Sayısında Başlangıca Göre Ortalama Değişim



Başlangıçtaki ortalama (aylık ortalama migren günü sayısı): Plasebo: 14,4, AJOVY Üç Aylık: 14,1, AJOVY Aylık: 14,1.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Sağlıklı deneklerde, 225 mg ve 675 mg fremanezumabın tek doz deri altı uygulamalarından sonra, ortalama maksimum konsantrasyona (t_{maks}) ulaşma süresi 5-7 gün olmuştur. Sağlıklı deneklerde, 225 mg ve 900 mg deri altı uygulamadan sonra fremanezumabın mutlak biyoyararlanımı %55 (%23 $\pm$ SD) ile %66 (%26 $\pm$ SD) olmuştur. Popülasyon farmakokinetiklerine dayalı olarak, 225 mg ile 675 mg arasında doz orantılılığı gözlenmiştir. Aylık 225 mg ve üç aylık 675 mg doz rejimlerini takiben kararlı duruma yaklaşık 168 günde (yaklaşık 6 ay) ulaşılmıştır. Aylık bir ve üç aylık doz rejimlerine dayalı olarak ortalama birikim oranı sırasıyla yaklaşık 2,4 ve 1,2 olmuştur.

Dağılım:

Modelden elde edilen %66'lık (%26 $\pm$ SD) tahmini biyoyararlanımın hasta popülasyonu için geçerli olduğu varsayıldığında 225 mg, 675 mg ve 900 fremanezumabın deri altı uygulamasının ardından tipik bir hasta için dağılımın hacmi 3,6 L (%35,1 CV) olmuştur.

Biyotransformasyon:

Diğer monoklonal antikorlara benzer şekilde, fremanezumabın enzimatik proteolizle küçük peptidlere ve amino asitlere degrade olması beklenir.



Eliminasyon:

Modelden elde edilen %66'lık (%26 $\pm$ SD) tahmini biyoyararlanımın hasta popülasyonu için geçerli olduğu varsayıldığında, 225 mg, 675 mg ve 900 mg fremanezumabın deri altı uygulamasının ardından tipik bir hasta için merkezi klirens 0,09 L/gün (%23,4 CV) olmuştur. Oluşan küçük peptitler ve amino asitler vücutta proteinlerin sentezi için tekrar kullanılabilir veya böbrek yoluyla atılır. Fremanezumab tahmini 30 günlük yarılanma ömrüne sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

2.546 denekten elde edilen veriler üzerinde yaş, ırk, cinsiyet ve ağırlığa bakan bir popülasyon farmakokinetik analiz yapılmıştır. Vücut ağırlığının en yüksek çeyreği ile karşılaştırıldığında (84,4 ila 131,8 kg) vücut ağırlığının en düşük çeyreğinde (43,5 ila 60,5 kg) yaklaşık iki kat daha fazla maruziyet beklenir. Ancak, epizodik ve kronik migren hastalarında, maruziyet-yanıt analizlerine dayalı olarak, vücut ağırlığının klinik etkililik üzerinde gözlenen bir etkisi olmamıştır. Fremanezumab için doz ayarlamasına gerek yoktur. Vücut ağırlığı >132 kg olan deneklerde maruziyet-etkililik ilişkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Monoklonal antikorların böbrek yoluyla elimine edilmediği veya karaciğerde metabolize edilmediği bilindiğinden, böbrek ve karaciğer yetmezliğinin fremanezumabın farmakokinetiğini etkilemesi beklenmez. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (eGFR <30 mL/dak/1,73 m²) incelenmemiştir. AJOVY klinik çalışmalarından elde edilen birleştirilmiş verilerin popülasyon farmakokinetik analizi, normal böbrek veya karaciğer fonksiyonu olanlara kıyasla hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda fremanezumab farmakokinetiklerinde bir farklılık göstermemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, üreme toksisitesine ve gelişimsel toksisite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.

Fremanezumab monoklonal bir antikor olduğundan, hiç bir genotoksisite veya karsinogenisite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-histidin hidroklorik monohidrat
Sukroz
Disodyum etilendiamintetraasetik asit (EDTA) dihidrat
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının yokluğunda, bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay



6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için kullanıma hazır enjektörü/enjektörleri karton kutusunda saklayınız.

AJOVY, 25°C'de en fazla 24 saat saklanabilir.

AJOVY buzdolabından çıkarılmasından sonra 24 saat geçmiş ise atılmalıdır.

Oda sıcaklığında saklandıktan sonra tekrar buzdolabına koymayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Piston tıpası (bromobutil kauçuk) ve iğnesi olan 2,25 mL Tip I cam şırınga içinde 1,5 mL çözelti.

1 veya 3 kullanıma hazır enjektör içeren ambalaj boyutlarında sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanma talimatları

Kullanma talimatının sonunda verilen ayrıntılı kullanma talimatları dikkatlice adım adım takip edilmelidir.

Tek kullanımlıktır.

Çözelti bulanıksa veya rengi değişmişse veya partikül içeriyorsa, AJOVY kullanılmamalıdır.

Çözelti donmuşsa AJOVY kullanılmamalıdır.

Kullanıma hazır dolu enjektör çalkalanmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. AŞ.

Ümraniye/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/360

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.06.2022

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-

