

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aimovig 70 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Aimovig 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Aimovig 70 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Aimovig 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Aimovig 70 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 70 mg erenumaba.

Aimovig 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 140 mg erenumaba.

Aimovig 70 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 70 mg erenumaba.

Aimovig 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 140 mg erenumaba.

Erenumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo IgG2, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra do opalescentna in brezbarvna do blede rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aimovig je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj uvedejo zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem migrene.

Odmerjanje

Zdravljenje je namenjeno bolnikom, ki imajo v času, ko začnejo zdravljenje z erenumabom, najmanj 4 migrenske dni na mesec.

Priporočeni odmerek je 70 mg erenumaba enkrat na vsake 4 tedne. Nekaterim bolnikom lahko koristi odmerek 140 mg enkrat na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

En 140-miligramski odmerek je treba dati bodisi z eno subkutano injekcijo po 140 mg ali z dvema subkutanima injekcijama po 70 mg.

V kliničnih študijah se je pokazalo, da je pri večini bolnikov z odzivom na zdravljenje prišlo do kliničnih koristi v 3 mesecih. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, pri katerih po 3 mesecih zdravljenja ne pride do odziva. Po preteku tega obdobja je priporočeno redno ocenjevanje potrebe po nadaljnjem zdravljenju.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (stari 65 let ali več)

Pri starejših bolnikih zdravila Aimovig niso proučevali. Prilagajanje odmerkov ni potrebno, ker starost ne vpliva na farmakokinetiko erenumaba.

Okvara ledvic / okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Aimovig pri otrocih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Aimovig je namenjeno subkutani uporabi.

Predvidoma si zdravilo Aimovig injicirajo bolniki sami po tem, ko so se za to ustrezno usposobili. Injekcije lahko bolniku daje tudi druga oseba, ki se je za to ustrezno usposobila. Injekcijo je mogoče dati v trebuh, stegno ali v zunanji del nadlakti (izbira nadlakti je primerna samo v primeru, da injekcijo daje bolniku druga oseba; glejte poglavje 5.2). Mesta injiciranja je treba menjati, poleg tega pa se injekcije ne sme dati na predel, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda.

Napolnjena injekcijska brizga

Injicirati je treba celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge z zdravilom Aimovig. Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo in je namenjena apliciranju vsebine v celoti, tako da v brizgi ni nobenega ostanka.

Podrobna navodila za odmerjanje so navedena v poglavju z navodili za uporabo v priloženem Navodilu za uporabo.

Napolnjen injekcijski peresnik

Injicirati je treba celotno vsebino napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Aimovig. Vsak napolnjen injekcijski peresnik je samo za enkratno uporabo in je namenjen apliciranju vsebine v celoti, tako da v peresniku ni nobenega ostanka.

Podrobna navodila za odmerjanje so navedena v poglavju z navodili za uporabo v priloženem Navodilu za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije

uporabljenega zdravila.

Srčno-žilni vpliv

Bolniki z določenimi pomembnimi srčno-žilnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije (glejte poglavje 5.1). O teh bolnikih ni na voljo nobenih varnostnih podatkov.

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, kar vključuje izpuščaj, angioedem in anafilaktične reakcije. Te reakcije se lahko pojavijo v nekaj minutah, do nekaterih pa lahko pride več kot teden dni po odmerjanju zdravila. Zaradi navedenega je treba bolnike opozoriti na simptome, ki so povezani s preobčutljivostnimi reakcijami. Če pride do resne oziroma hude preobčutljivostne reakcije, je treba uvesti ustrezno zdravljenje in prekiniti zdravljenje z erenumabom (glejte poglavje 4.3).

Obstipacija

Obstipacija je pogosta neželena reakcija erenumaba in je običajno blago ali zmerno izražena. V večini primerov so poročali o nastopu obstipacije po prejemu prvega odmerka erenumaba, vendar so imeli bolniki težave z obstipacijo tudi kasneje v poteku zdravljenja. V večini primerov je obstipacija izzvenela v treh mesecih. V obdobju trženja zdravila so pri uporabi erenumaba poročali o obstipaciji z resnimi zapleti. V nekaterih od teh primerov je bila potrebna hospitalizacija, vključno s primeri, pri katerih je bil potreben kirurški poseg. Obstipacija v anamnezi ali sočasna uporaba zdravil, ki so povezana z zmanjšano motiliteto prebavil, lahko povečata tveganje za hujšo obliko obstipacije in možnost zapletov zaradi obstipacije. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za obstipacijo in jim naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če obstipacija ne izzveni ali se poslabšuje. Če pride do hude obstipacije, morajo bolniki poiskati zdravniško pomoč takoj. Obstipacijo je treba takoj zdraviti, kot je klinično ustrezno. V primeru hude obstipacije je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Osebe s preobčutljivostjo na lateks

Snemljiv pokrovček tega zdravila vsebuje lateks iz kavčuka. Lahko povzroča alergijske reakcije.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovni procesi v povezavi z monoklonskimi protitelesi predvidoma ne vplivajo na izpostavljenost drugim sočasno uporabljanim zdravilom. V študijah pri zdravih prostovoljcih niso opažali interakcij s peroralnimi kontraceptivi (z etinilestradiolom oziroma norgestimatom) ali s sumatriptanom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi erenumaba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Aimovig bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se erenumab izloča v materino mleko. Znano je, da se humani imunoglobulini G izločajo v materino mleko v prvih nekaj dneh po porodu, kmalu nato pa se njihova koncentracija zniža na nizko raven, vendar iz tega razloga tveganja za dojenega otroka v tem kratkem obdobju ni mogoče

izključiti. Kasneje je mogoče razmisliti o uporabi zdravila Aimovig med dojenjem, če je to klinično potrebno.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo vpliva na plodnost pri ženskah in moških (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Aimovig predvidoma nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V registracijskih študijah so z zdravilom Aimovig zdravili skupno več kot 2500 bolnikov (več kot 2600 bolnikov-let). Med njimi je bilo več kot 1300 bolnikov izpostavljenih zdravilu najmanj 12 mesecev in 218 bolnikov 5 let. Celoten varnostni profil je v 5 letih dolgotrajnega odprtega zdravljenja ostal nespremenjen.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri odmerkih 70 mg oziroma 140 mg, so bile reakcije na mestu injiciranja (5,6 %/4,5 %), obstipacija (1,3 %/3,2 %), mišični spazmi (0,1 %/2,0 %) in pruritus (0,7 %/1,8 %). Neželeni učinki so bili večinoma blago do zmerno izraženi. V teh študijah je manj kot 2 % bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi neželenih reakcij.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni vsi neželeni učinki, ki so se pojavljali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Aimovig, v 12-tedenskih, s placebom kontroliranih, obdobjih zdravljenja v študijah in pri uporabi po prihodu zdravila na trg. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Neželeni učinek	Kategorija pogostosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije ^a , vključno z anafilaksijo, angioedemom, izpuščajem, otekanjem/edemi in urtikarijo	pogosti
Bolezni prebavil	obstipacija	pogosti
	razjede v ustih ^b	pogostnost neznana
Bolezni kože in podkožja	pruritus ^c	pogosti
	alopecija izpuščaj ^d	pogostnost neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja ^a	pogosti
^a Glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov". ^b Izraz razjede v ustih vključuje prednostne izraze stomatitis, ulceracije v ustih in mehurčki na ustni sluznici. ^c Izraz pruritus vključuje prednostne izraze generalizirano srbenje, srbenje in srbeč izpuščaj. ^d Izraz izpuščaj vključuje prednostne izraze papularni izpuščaj, eksfoliativni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, urtikarija in mehurček.		

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

Po podatkih, združenih iz 12-tedenskih, s placebom kontroliranih, obdobj zdravljenja v obeh študijah, so bile reakcije na mestu injiciranja blage in večinoma prehodne. Do enega primera prekinitev zdravljenja zaradi izpuščaja na mestu injiciranja je prišlo pri bolniku, ki je prejemal odmerek 70 mg. Najbolj pogoste reakcije na mestu injiciranja so bile lokalizirana bolečina, rdečina in srbenje. Bolečina na mestu injiciranja se je običajno zmanjšala v 1 uri po odmerjanju zdravila.

Kožne in preobčutljivostne reakcije

Po podatkih, združenih iz 12-tedenskih, s placebom kontroliranih obdobj zdravljenja v obeh študijah, so opazili primere izpuščaja, srbenja in otekanja, ki niso bili opredeljeni kot resni, bili so večinoma blago izraženi in niso bili vzrok za prekinitve zdravljenja.

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih anafilaksije in angioedema.

Imunogenost

V obdobju dvojno slepega zdravljenja v kliničnih študijah je do razvoja protiteles proti erenumabu prišlo pri 6,3 % bolnikov (56/884) izmed tistih, ki so prejemali odmerek 70 mg erenumaba (med njimi je pri 3 prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*), ter pri 2,6 % bolnikov (13/504) izmed tistih, ki so prejemali odmerek 140 mg erenumaba (med katerimi pri nobenem ni prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*). V študiji z odprtim zdravljenjem, ki je trajalo do 256 tednov, je do razvoja protiteles proti erenumabu prišlo pri 11,0 % bolnikov (25/225) izmed tistih, ki so prejemali samo odmerek 70 mg ali 140 mg zdravila Aimovig v celotnem poteku študije (med njimi je pri 2 prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*). Razvoj protiteles proti erenumabu ni vplival na učinkovitost in varnost erenumaba.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja.

V kliničnih študijah so bolniki subkutano prejemali odmerke do 280 mg brez znakov toksičnega delovanja, zaradi katerega bi morali zmanjšati odmerjanje.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti ukrepe podpornega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, zdravila proti migreni, oznaka ATC: N02CD01

Mehanizem delovanja

Erenumab je humano monoklonsko protitelo, ki se veže na receptor za peptid, povezan z genom za kalcitonin (CGRP-calcitonin gene related peptide). Receptor za CGRP je lociran na mestih, ki so pomembna za patofiziologijo migrene, kot je trigeminalni ganglij. Erenumab s peptidom CGRP močno in specifično tekmuje za vezavo in tako zavira njegovo delovanje na receptor za CGRP, pri tem pa ne izkazuje pomembne aktivnosti na druge receptorje iz kalcitoninske družine.

CGRP je neuropeptid, ki modulira nociceptivno signaliziranje, in vazodilatator, povezan s patofiziologijo migrene. Za razliko od drugih neuropeptidov so za CGRP dokazali, da se njegova koncentracija bistveno zviša med napadom migrene in se vrne v okvir normalnih vrednosti, ko glavobol mine. Pri bolnikih intravenska infuzija CGRP sproži migreni podoben glavobol.

Zaviranje delovanja CGRP bi teoretično lahko zmanjšalo kompenzacijsko vazodilatacijo pri boleznih z ishemijo. V študiji so ovrednotili učinek enkratnega intravenskega odmerka 140 mg zdravila Aimovig pri preiskovancih s stabilno angino pectoris med obremenitvenim testiranjem. Zdravilo Aimovig je omogočilo podobno trajanje obremenitve kot placebo in pri teh bolnikih ni poslabšalo miokardne ishemije.

Klinična učinkovitost in varnost

Erenumab so za profilakso migrene ocenjevali v dveh ključnih študijah v okviru migrenskega spektra pri kronični in epizodni migreni. V obe študiji so bili vključeni bolniki z najmanj 12-mesečno anamnezo migrene (z avro ali brez nje) po diagnostičnih kriterijih mednarodne klasifikacije

glavobolov (ICHD-III-International Classification of Headache Disorders). Starejši bolniki (stari več kot 65 let), bolniki, ki so prekomerno uporabljali opioidna zdravila v študiji kronične migrene, bolniki, ki so prekomerno uporabljali zdravila v študiji epizodne migrene, ter bolniki, ki so preboleli miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako ali so imeli nestabilno angino pectoris oziroma so prestali koronarno premostitveno operacijo ali drug revaskularizacijski poseg v 12 mesecih pred presejalnim postopkom za posamezno študijo, v navedenih študijah niso bili vključeni. V študijo 1 niso bili vključeni bolniki s slabo urejeno hipertenzijo ali z indeksom telesne mase več kot 40 (ITM >40).

Kronična migrena

Študija 1

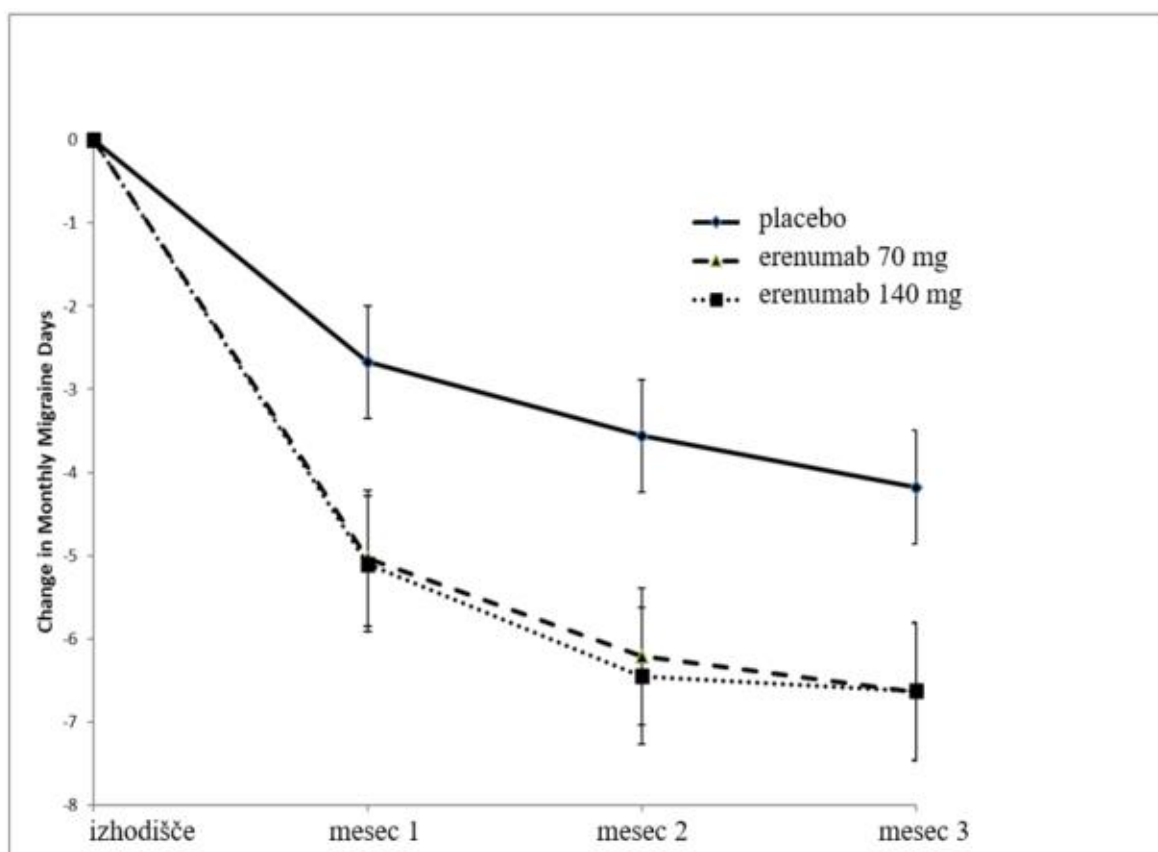
Erenumab so kot monoterapijo za profilakso kronične migrene vrednotili v randomizirani, multicentrični, 12-tedenski, s placebom kontrolirani dvojno slepi študiji pri bolnikih, ki so imeli migreno z avro ali brez nje (z najmanj 15 dnevi z glavobolom na mesec in najmanj 8 migrenskimi dnevi na mesec).

667 bolnikov so randomizirali v razmerju 3:2:2 na prejemanje placeba (n = 286) ali 70 mg (n = 191) ali 140 mg erenumaba (n = 190) s stratifikacijo glede na prisotnost prekomerne uporabe zdravil za akutne simptome (prisotna pri 41 % vseh bolnikov). V času študije so bolnikom dovolili uporabo zdravil za akutne glavobole.

Demografske značilnosti in osnovne značilnosti bolezni so bile med študijskimi skupinami enakomerno razporejene in primerljive. Mediana starost bolnikov je bila 43 let, 83 % je bilo žensk in 94 % je bilo belcev. Povprečna pogostnost migrene ob izhodišču je bila približno 18 migrenskih dni na mesec. Skupno je pri 68 % prišlo do neuspeha z eno ali več predhodnih profilaktičnih farmakoterapij zaradi nezadostne učinkovitosti ali slabega prenašanja, pri 49 % pa je prišlo do neuspeha z dvema ali več predhodnih profilaktičnih farmakoterapij zaradi nezadostne učinkovitosti ali slabega prenašanja. Skupno je 366 bolnikov (96 %) v skupinah z erenumabom in 265 bolnikov (93 %) v skupini s placebom zaključilo študijo (kar pomeni, da so zaključili ocenjevanje po 12 tednih).

Zmanjšanje povprečnega števila migrenskih dni na mesec v primerjavi s placebom so pri mesečni analizi opazili od 1. meseca, pri kontrolni tedenski analizi pa so opazili začetek delovanja erenumaba od prvega tedna odmerjanja zdravila.

Slika 1 Časovni potek spreminjanja števila migrenskih dni na mesec od izhodišča v Študiji 1 (vključno s primarnim ciljem študije po 3 mesecih)



levo: sprememba števila migrenskih dni na mesec

Preglednica 2 Sprememba izidov glede učinkovitosti in izidov po navedbah bolnikov od izhodišča do konca 12. tedna v Študiji 1

	Aimovig (erenumab) 140 mg (n = 187)	Aimovig (erenumab) 70 mg (n = 188)	placebo (n = 281)	razlika zaradi zdravljenja (95-odstotni IZ)	vrednost p
<u>Izidi glede učinkovitosti</u>					
število MDM					
povprečna sprememba (95-odstotni IZ)	-6,6 (-7,5; -5,8)	-6,6 (-7,5; -5,8)	-4,2 (-4,9; -3,5)	obe -2,5 (-3,5; -1,4)	obe <0,001
izhodiščna vrednost (SD)	17,8 (4,7)	17,9 (4,4)	18,2 (4,7)		
bolniki z ≥50-odstotnim odzivom števila MDM					obe
odstotek [%]	41,2 %	39,9 %	23,5 %	NP	<0,001 ^{a,d}
bolniki z ≥75-odstotnim odzivom števila MDM					
odstotek [%]	20,9 %	17,0 %	7,8 %	NP	NP ^b
mesečno število dni, ko bolnik uporablja specifična protimigrenska zdravila za akutne simptome				70 mg: -1,9 (-2,6; -1,1) 140 mg: -2,6 (-3,3; -1,8)	obe <0,001 ^a
povprečna sprememba (95-odstotni IZ)	-4,1 (-4,7; -3,6)	-3,5 (-4,0; -2,9)	-1,6 (-2,1; -1,1)		
izhodiščna vrednost (SD)	9,7 (7,0)	8,8 (7,2)	9,5 (7,6)		
<u>Merila izidov po navedbah bolnikov</u>					
HIT-6				70 mg: -2,5 (-3,7; -1,2) 140 mg: -2,5 (-3,7; -1,2)	NP ^b
povprečna sprememba ^c (95-odstotni IZ)	-5,6 (-6,5; -4,6)	-5,6 (-6,5; -4,6)	-3,1 (-3,9; -2,3)		
MIDAS skupna ocena				70 mg: -11,9 (-19,3; -4,4) 140 mg: -12,2 (-19,7; -4,8)	NP ^b
povprečna sprememba ^c (95-odstotni IZ)	-19,8 (-25,6; -14,0)	-19,4 (-25,2; -13,6)	-7,5 (-12,4; -2,7)		
IZ = interval zaupanja; MDM = število migrenskih dni na mesec; HIT-6 = vprašalnik o vplivu glavobola (Headache Impact Test); MIDAS = vprašalnik za oceno onesposobljenosti zaradi migrene (Migraine Disability Assessment); NP = vrednost ni podana					
^a Za sekundarne cilje študije so vse vrednosti p podane kot neprilagojene vrednosti p in so statistično značilne po prilagajanju na multiple primerjave.					
^b Za eksploratorne cilje študije vrednosti p niso podane.					
^c Pri vprašalniku HIT-6: spremembe in zmanjšanje vrednosti od izhodišča so ocenjevali v zadnjih 4 tednih 12-tedenskega obdobja dvojno slepega zdravljenja. Pri vprašalniku MIDAS: spremembe in zmanjšanje vrednosti od izhodišča so ocenjevali v celotnem poteku 12 tednov. Podatke so zbirali v okviru 3-mesečnega obdobja priklica.					
^d Vrednost p je izračunana na osnovi razmerij obetov (OR-odds ratio).					

Pri bolnikih z neuspehom ene ali več profilaktičnih farmakoterapij je razlika zaradi zdravljenja z erenumabom 140 mg v primerjavi z uporabo placeba za zmanjševanje števila migrenskih dni na mesec (MDM) znašala -3,3 dneva (95-odstotni IZ: -4,6; -2,1), razlika zaradi zdravljenja z erenumabom 70 mg v primerjavi z uporabo placeba pa -2,5 dneva (95-odstotni IZ: -3,8; -1,2). Pri bolnikih z neuspehom dveh ali več profilaktičnih farmakoterapij je znašala razlika zaradi zdravljenja z erenumabom 140 mg v primerjavi z uporabo placeba -4,3 dneva (95-odstotni IZ: -5,8; -2,8) razlika zaradi zdravljenja z erenumabom 70 mg v primerjavi z uporabo placeba pa -2,7 dneva (95-odstotni

IZ: -4,2 -1,2). Poleg tega je bil delež bolnikov, ki so dosegli najmanj 50-odstotno zmanjšanje števila MDM, v skupini z erenumabom večji kot v skupini s placebom pri bolnikih z neuspehom ene ali več profilaktičnih farmakoterapij (40,8 % pri odmerku 140 mg in 34,7 % pri odmerku 70 mg v primerjavi s 17,3 % pri placebo) z razmerjem obetov 3,3 (95-odstotni IZ: 2,0; 5,5) za odmerek 140 mg in 2,6 (95-odstotni IZ: 1,6; 4,5) za odmerek 70 mg. Pri bolnikih z neuspehom dveh ali več profilaktičnih farmakoterapij je bil ta delež 41,3 % pri odmerku 140 mg in 35,6 % pri odmerku 70 mg v primerjavi s 14,2 % pri placebo z razmerjem obetov 4,2 (95-odstotni IZ: 2,2; 7,9) oziroma 3,5 (95-odstotni IZ: 1,8; 6,6).

Približno 41 % bolnikov v študiji je prekomerno uporabljalo zdravila. Razlika zaradi zdravljenja z erenumabom 140 mg v primerjavi z uporabo placeba in med zdravljenjem z erenumabom 70 mg v primerjavi z uporabo placeba pri teh bolnikih je za zmanjševanje števila MDM znašala -3,1 dneva (95-odstotni IZ: -4,7; -1,4) v obeh primerih, za zmanjševanje števila dni, ko bolnik uporablja specifična protimigrenska zdravila za akutne simptome, pa -2,8 (95-odstotni IZ: -4,2; -1,4) za odmerek 140 mg in -3,3 (95-odstotni IZ: -4,8; -1,9) za odmerek 70 mg. Delež bolnikov, ki so dosegli najmanj 50-odstotno zmanjšanje števila MDM, je bil v skupini z erenumabom večji kot v skupini s placebom (34,6 % za odmerek 140 mg in 36,4 % za odmerek 70 mg v primerjavi s 17,7 % pri placebo) z razmerjem obetov 2,5 (95-odstotni IZ: 1,3; 4,9) oziroma 2,7 (95-odstotni IZ: 1,4; 5,2).

Učinkovitost se je ohranjala do 1 leto v podaljšanju Študije 1 z odprtim zdravljenjem, v katerem so bolniki prejeli erenumab v odmerku 70 mg in/ali 140 mg. 74,1 % bolnikov je zaključilo 52-tedensko podaljšanje. Po združenih podatkih zdravljenja z obema odmerkoma so po 52 tednih opazili zmanjšanje števila MDM za 9,3 dneva v primerjavi s številom ob izhodišču osnovne študije. Med bolniki, ki so zaključili študijo, jih je 59 % doseglo 50-odstotni odziv v zadnjem mesecu študije.

Epizodna migrena

Študija 2

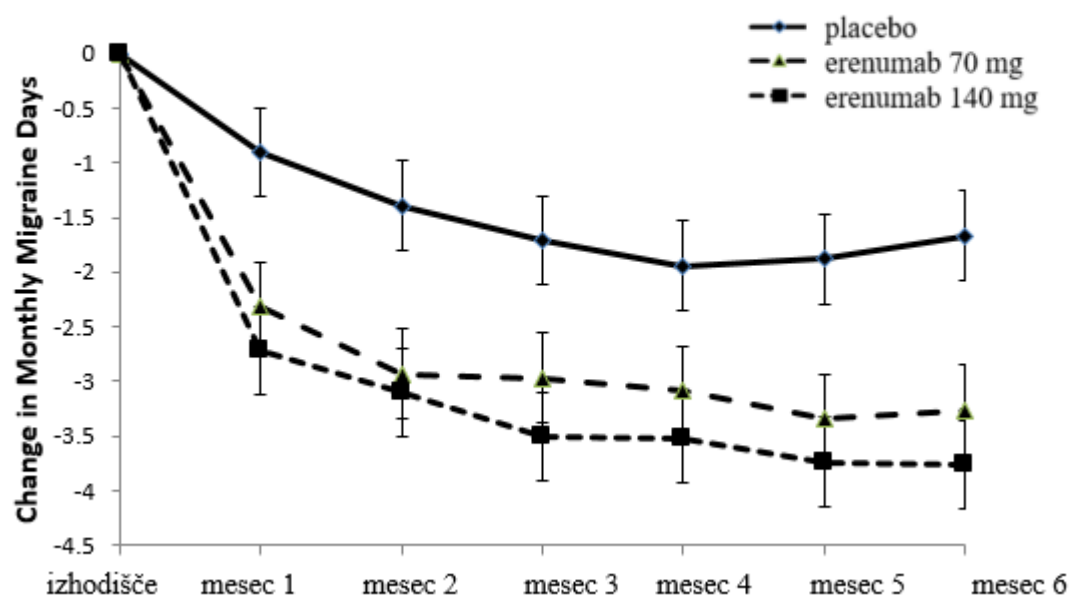
Erenumab so za profilakso epizodne migrene vrednotili v randomizirani, multicentrični, 24-tedenski, s placebom kontrolirani dvojno slepi študiji pri bolnikih, ki so imeli migreno z avro ali brez nje (s 4-14 migrenskimi dnevi na mesec).

955 bolnikov so randomizirali v razmerju 1:1:1 na prejemanje 140 mg (n = 319) ali 70 mg erenumaba (n = 317) ali placeba (n = 319). V času študije so bolnikom dovolili uporabo zdravil za akutne glavobole.

Demografske značilnosti in osnovne značilnosti bolezni so bile med študijskimi skupinami enakomerno razporejene in primerljive. Mediana starost bolnikov je bila 42 let, 85 % je bilo žensk in 89 % je bilo belcev. Povprečna pogostnost migrene ob izhodišču je bila približno 8 migrenskih dni na mesec. Skupno je pri 39 % prišlo do neuspeha z eno ali več predhodnih profilaktičnih farmakoterapij zaradi nezadostne učinkovitosti ali slabega prenašanja. Skupno je 294 bolnikov (92 %) z odmerkom 140 mg, 287 bolnikov (91 %) z odmerkom 70 mg in 284 bolnikov (89 %) v skupini s placebom zaključilo obdobje dvojno slepega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so prejeli erenumab, je v obdobju od 4. do konca 6. meseca prišlo do klinično pomembnega in statistično značilnega zmanjšanja pogostosti migrenskih dni od izhodišča (slika 2) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Razliko v primerjavi z uporabo placeba so opazili od 1. meseca dalje.

Slika 2 Časovni potek spreminjanja števila migrenskih dni na mesec od izhodišča v Študiji 2 (vključno s primarnim ciljem študije po 4, 5 in 6 mesecih)



levo: sprememba števila migrenskih dni na mesec

Preglednica 3 Sprememba izidov glede učinkovitosti in izidov po navedbah bolnikov od izhodišča do obdobja od 13. do konca 24. tedna v Študiji 2

	Aimovig (erenumab) 140 mg (n = 318)	Aimovig (erenumab) 70 mg (n = 312)	placebo (n = 316)	razlika zaradi zdravljenja (95-odstotni IZ)	vred- nost p
<u>Izidi glede učinkovitosti</u>					
število MDM					
povprečna sprememba (95-odstotni IZ)	-3,7 (-4,0; -3,3)	-3,2 (-3,6; -2,9)	-1,8 (-2,2; -1,5)	70 mg: -1,4 (-1,9; -0,9) 140 mg: -1,9 (-2,3; -1,4)	obe <0,001 ^a
izhodiščna vrednost (SD)	8,3 (2,5)	8,3 (2,5)	8,2 (2,5)		
bolniki z ≥50-odstotnim odzivom števila MDM					
odstotek [%]	50,0 %	43,3 %	26,6 %	NP	obe <0,001 ^{a,d}
bolniki z ≥75-odstotnim odzivom števila MDM					
odstotek [%]	22,0 %	20,8 %	7,9 %	NP	NP ^b
mesečno število dni, ko bolnik uporablja specifična protimigrenska zdravila za akutne simptome					
povprečna sprememba (95-odstotni IZ)	-1,6 (-1,8; -1,4)	-1,1 (-1,3; -0,9)	-0,2 (-0,4; 0,0)	70 mg: -0,9(-1,2; -0,6) 140 mg: -1,4 (-1,7; -1,1)	obe <0,001 ^a
izhodiščna vrednost (SD)	3,4 (3,5)	3,2 (3,4)	3,4 (3,4)		
<u>Merila izidov po navedbah bolnikov</u>					
HIT-6					
povprečna sprememba ^c (95-odstotni IZ)	-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)	NP ^b
MIDAS (modificirana) skupna ocena					NP ^b
povprečna sprememba ^c (95-odstotni IZ)	-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)	
IZ = interval zaupanja; MDM = število migrenskih dni na mesec; HIT-6 = vprašalnik o vplivu glavobola (Headache Impact Test); MIDAS = vprašalnik za oceno onesposobljenosti zaradi migrene (Migraine Disability Assessment); NP = vrednost ni podana					
^a Za sekundarne cilje študije so vse vrednosti p podane kot neprilagojene vrednosti p in so statistično značilne po prilagajanju na multiple primerjave.					
^b Za eksploratorne cilje študije vrednosti p niso podane.					
^c Pri vprašalniku HIT-6: spremembe in zmanjšanje vrednosti od izhodišča so ocenjevali v zadnjih 4 tednih 12-tedenskega obdobja dvojno slepega zdravljenja. Pri vprašalniku MIDAS: spremembe in zmanjšanje vrednosti od izhodišča so ocenjevali v celotnem poteku 24 tednov. Podatke so zbirali v okviru enomesečnega obdobja priklica.					
^d Vrednost p je izračunana na osnovi razmerij obetov (OR-odds ratio).					

Pri bolnikih z neuspehom ene ali več profilaktičnih farmakoterapij je razlika zaradi zdravljenja z erenumabom 140 mg v primerjavi z uporabo placeba za zmanjševanje števila MDM znašala -2,5 dneva (95-odstotni IZ: -3,4; -1,7), razlika zaradi zdravljenja z erenumabom 70 mg v

primerjavi z uporabo placeba pa -2,0 dneva (95-odstotni IZ: -2,8;-1,2). Poleg tega je bil delež bolnikov, ki so dosegli najmanj 50-odstotno zmanjšanje števila MDM, v skupini z erenumabom večji kot v skupini s placebom (39,7 % za odmerek 140 mg in 38,6 % za odmerek 70 mg, z razmerjem obetov 3,1 [95-odstotni IZ: 1,7; 5,5] oziroma 2,9 [95-odstotni IZ: 1,6; 5,3]).

Učinkovitost se je ohranjala do 1 leto v delu Študije 2 z aktivnim zdravljenjem po ponovni randomizaciji. Bolniki so bili v fazi aktivnega zdravljenja ponovno randomizirani na odmerek 70 mg ali 140 mg erenumaba. 79,8 % bolnikov je zaključilo celotno študijo do konca 52. tedna. Od izhodišča do konca 52. tedna je znašalo zmanjšanje števila migrenskih dni na mesec 4,22 dneva v skupini bolnikov, ki so v fazi aktivnega zdravljenja prejeli odmerek 70 mg, in 4,64 dneva v skupini bolnikov, ki so v fazi aktivnega zdravljenja prejeli odmerek 140 mg. V 52. tednu je bil delež bolnikov, ki so dosegli najmanj 50-odstotno zmanjšanje števila MMD od izhodišča, 61,0 % v skupini bolnikov, ki so v fazi aktivnega zdravljenja prejeli odmerek 70 mg, in 64,9 % v skupini bolnikov, ki so v fazi aktivnega zdravljenja prejeli odmerek 140 mg.

Študija dolgotrajnega spremljanja

Po zaključku s placebom kontrolirane študije je 383 bolnikov nadaljevalo sodelovanje v fazi odprtega zdravljenja, ki je trajala 5 let in v kateri so sprva prejeli erenumab v odmerku 70 mg (mediano trajanje izpostavljenosti: 2,0 leti). Izmed teh bolnikov jih je 250 nadaljevalo s povečanim odmerkom 140 mg (mediano trajanje izpostavljenosti: 2,7 leta). 214 bolnikov je zaključilo 5-letno fazo odprtega zdravljenja. Od 383 bolnikov jih je 168 (43,9 %) prekinilo zdravljenje, pri čemer so bili najpogostejši razlogi za prekinitev bolnikova želja (84 bolnikov; 21,9 %), neželeni učinki (19 bolnikov; 5,0 %), izguba stika z bolnikom (14 bolnikov; 3,7 %) in nezadostna učinkovitost (12 bolnikov; 3,1 %). Glede na rezultate se je v fazi odprtega zdravljenja učinkovitost zdravlila ohranjala do 5 let.

Študija 3: Študija pri bolnikih s predhodnim neuspelim zdravljenjem ali uporabo neustreznih 2 do 4 protimigrenskih profilaktičnih farmakoterapij

246 odraslih bolnikov z epizodno migreno so randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje bodisi 140 mg erenumaba (n = 121) ali placeba (n = 125) za 12 tednov. Trije bolniki (erenumab: 2 in placebo: 1) so bili izključeni iz primarne analize, ker niso prejeli študijskega zdravljenja. V zadnjih 4 tednih dvojno slepega zdravljenja je najmanj 50-odstotno zmanjšanje števila migrenskih dni na mesec od izhodišča doseglo 30,3 % (36/119) bolnikov v skupini z erenumabom v primerjavi s 13,7 % (17/124) bolnikov v skupini s placebom (p = 0,002).

Študij 4: Študija za oceno prenosljivosti (primarni cilj študije) in učinkovitosti v primerjavi s topiramatom

777 odraslih bolnikov z epizodno ali kronično migreno so randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje bodisi erenumaba (70 mg ali 140 mg, n = 389) ali topiramata 50 do 100 mg (n = 388) za 24 tednov (faza dvojno slepega zdravljenja). Za oceno varnosti in učinkovitosti so združili podatke bolnikov, ki so prejeli erenumab v odmerku 70 mg ali 140 mg, in jih primerjali s podatki bolnikov, ki so prejeli topiramat.

Erenumab je izkazal boljšo prenosljivost kot topiramat na osnovi odstotka bolnikov, ki so prekinili zdravljenje zaradi neželenih dogodkov (erenumab: 10,5 %, topiramat: 38,9 %; p < 0,001; primarni cilj študije). Poleg tega je v zadnjih 3 mesecih študije najmanj 50-odstotno zmanjšanje števila migrenskih dni na mesec od izhodišča doseglo 55,4 % bolnikov v skupini z erenumabom v primerjavi z 31,2 % bolnikov v skupini s topiramatom (p < 0,001).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Aimovig pri preprečevanju migrenskih glavobolov za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kinetika erenumaba je nelinearna zaradi vezave na receptor CGRP-R, vendar je pri terapevtsko

pomembnih odmerkih po subkutanem odmerjanju enkrat na 4 tedne farmakokinetika erenumaba pretežno linearna zaradi zasičenosti vezave na receptor CGRP-R. Pri subkutanem dajanju odmerka 140 mg oziroma odmerka 70 mg zdravim prostovoljcem enkrat mesečno je bila povprečna vrednost najvišje koncentracije (C_{max}) 15,8 $\mu\text{g/ml}$ (s standardno deviacijo [SD]) 4,8 $\mu\text{g/ml}$ oziroma 6,1 $\mu\text{g/ml}$ (SD 2,1 $\mu\text{g/ml}$), povprečna vrednost AUC_{last} pa je bila 505 $\text{dni} \cdot \mu\text{g/ml}$ (SD 139 $\text{dni} \cdot \mu\text{g/ml}$) oziroma 159 $\text{dni} \cdot \mu\text{g/ml}$ (SD 58 $\text{dni} \cdot \mu\text{g/ml}$).

Po subkutanem dajanju odmerka 140 mg enkrat na 4 tedne so opazili manj kot dvakratno kopičenje glede na najnižje koncentracije v serumu; te so se približale stanju dinamičnega ravnovesja do konca 12. tedna odmerjanja.

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem odmerku 140 mg oziroma 70 mg erenumaba, ki so ga dali zdravim odraslim, je učinkovina dosegla mediano najvišje koncentracije v serumu v 4 do 6 dneh, ocenjena absolutna biološka uporabnost zdravila pa je bila 82 %.

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku 140 mg je bil ocenjeni povprečni volumen porazdelitve v končni fazi (V_z) 3,86 l (SD 0,77 l).

Biotransformacija/izločanje

Pri erenumabu so opazili dve fazi izločanja. Pri nizkih koncentracijah se učinkovina izloča pretežno s saturabilno vezavo na ciljni receptor (CGRP-R), pri višjih koncentracijah pa izločanje erenumaba poteka večinoma z nespecifičnimi proteolitičnimi reakcijami. Ves čas odmerjanja zdravila se erenumab pretežno izloča po nespecifični proteolitični poti z učinkovitim razpolovnim časom 28 dni.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Uporabe pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije eGFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) niso proučevali. Rezultati populacijske farmakokinetične analize združenih podatkov iz kliničnih študij z zdravilom Aimovig ne kažejo razlike v farmakokinetiki erenumaba med bolniki z blago ali zmerno okvaro ledvic in tistimi z normalno ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili nobenih študij. Erenumab se kot humano monoklonsko protitelo ne presnavlja z encimi citokroma P450 in izločanje skozi jetra ni poglobljen način izločanja erenumaba (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Z erenumabom niso izvajali študij kancerogenosti. Erenumab pri glodalcih ni farmakološko aktiven. Biološko aktivnost izkazuje pri opicah *cinomolgus*, vendar ta vrsta ne predstavlja ustreznega modela za oceno tveganja za tumorigenost. Mutagenega potenciala erenumaba niso ocenjevali, a monoklonska protitelesa predvidoma ne spreminjajo strukture DNK in kromosomov.

V toksikološki študiji večkratnih odmerkov ni prišlo do neželenih učinkov pri spolno zrelih opicah, ki so jim subkutano dvakrat na teden v obdobju do 6 mesecev dajali odmerke do 150 mg/kg in s tem glede na AUC v serumu dosegli sistemsko izpostavljenost, ki je bila 123-krat oziroma 246-krat večja kot pri kliničnem odmerjanju 140 mg oziroma 70 mg enkrat na 4 tedne. Poleg tega v navedenih študijah niso opazili neželenih učinkov na nadomestne označevalce plodnosti (anatomske patološke

ali histopatološke spremembe reproduktivnih organov).

V študiji vpliva na sposobnost razmnoževanja pri opicah *cinomolgus* ni prišlo do učinkov na nosečnost ali na embriofetalni oziroma postnatalni razvoj (do starosti 6 mesecev) pri odmerjanju erenumaba v celotnem poteku nosečnosti in doseganju izpostavljenosti na osnovi AUC, ki je bila približno 17-krat oziroma 34-krat večja od izpostavljenosti pri bolnikih, ki prejemajo erenumab z režimom odmerjanja 140 mg oziroma 70 mg vsake 4 tedne. Pri opičjih mladičih so ob rojstvu opažali merljive koncentracije erenumaba v serumu, kar potrjuje, da erenumab tako kot druga protitelesa IgG prehaja placentarno bariero.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
ocetna kislina, koncentrirana
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Napolnjena injekcijska brizga

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Aimovig morate po tem, ko ga vzamete iz hladilnika, in če ga hranite pri sobni temperaturi (do 25°C), uporabiti v 7 dneh ali zavreči. Če je bilo zdravilo shranjeno pri višji temperaturi ali dalj časa, ga morate zavreči.

Napolnjen injekcijski peresnik

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Aimovig morate po tem, ko ga vzamete iz hladilnika, in če ga hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C), uporabiti v 7 dneh ali zavreči. Če je bilo zdravilo shranjeno pri višji temperaturi ali dalj časa, ga morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga

Zdravilo Aimovig je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi (1-mililitrski, iz stekla tipa 1) z iglo iz nerjavnega jekla in pokrovčkom igle (iz kavčuka, ki vsebuje lateks).

Zdravilo Aimovig je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

Napolnjen injekcijski peresnik

Zdravilo Aimovig je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku (1-mililitrskem, iz stekla tipa 1) z iglo iz nerjavnega jekla in pokrovčkom igle (iz kavčuka, ki vsebuje lateks).

Zdravilo Aimovig je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 napolnjen injekcijski peresnik, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 3 napolnjene injekcijske peresnike (3x1).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred odmerjanjem je treba raztopino pregledati. Raztopine se ne sme injicirati, če je motna, izrazito rumena ali če vsebuje kosmiče ali delce.

Napolnjena injekcijska brizga

Da ne bi prišlo do neprijetnega občutka na mestu injiciranja, je treba eno ali dve napolnjeni injekcijski brizgi pred injiciranjem pustiti na sobni temperaturi (do 25 °C) najmanj 30 minut. Pri tem morata biti ena oziroma obe injekcijski brizgi zaščiteni pred neposredno sončno svetlobo. Injicirati je treba celotno vsebino ene ali dveh napolnjenih injekcijskih brizg. Ene oziroma dveh injekcijskih brizge ne smete segrevati z virom toplote, na primer z vročo vodo ali v mikrovalovni pečici, in ju ne smete stresati.

Napolnjen injekcijski peresnik

Da ne bi prišlo do neprijetnega občutka na mestu injiciranja, je treba en ali dva napolnjena injekcijska peresnika pred injiciranjem pustiti na sobni temperaturi (do 25 °C) najmanj 30 minut. Pri tem morata biti en oziroma oba injekcijska peresnika zaščiteni pred neposredno sončno svetlobo. Injicirati je treba celotno vsebino enega oziroma dveh napolnjenih injekcijskih peresnikov. Enega oziroma obeh injekcijskih peresnikov ne smete segrevati z virom toplote, na primer z vročo vodo ali v mikrovalovni pečici, in ju ne smete stresati.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1293/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. julij 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 20. februar 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. junij 2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.