

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AJOVY[®] 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 225 mg Fremanezumab.

Fremanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technik in Eizellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von 5,5 und einer Osmolalität von 300 bis 450 mosm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AJOVY[®] ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Migräne eingeleitet werden.

Dosierung

Die Behandlung ist für Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Fremanezumab vorgesehen.

Es stehen zwei Dosierungsoptionen zur Verfügung:

- 225 mg einmal monatlich (monatliche Dosierung) oder
- 675 mg alle drei Monate (vierteljährliche Dosierung)

Bei einem Wechsel des Dosierungsplans sollte die erste Dosis des neuen Plans am nächsten geplanten Verabreichungstermin des vorherigen Dosierungsplans verabreicht werden.

Bei Einleitung der Behandlung mit Fremanezumab kann die Therapie mit einem Arzneimittel zur Migräneprevention begleitend fortgeführt werden, sofern es vom Verordnenden für notwendig erachtet wird (siehe Abschnitt 5.1).

Der Nutzen der Behandlung ist innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn zu bewerten. Jede weitere Entscheidung bezüglich einer Fortführung der Behandlung ist für jeden Patienten individuell abzuwägen. Es wird empfohlen, die Notwendigkeit zur Fortsetzung der Behandlung danach regelmäßig zu beurteilen.

Ausgelassene Dosis

Wird eine Injektion mit Fremanezumab am geplanten Termin versäumt, sollte die Verabreichung so bald wie möglich mit der angezeigten Dosis gemäß dem verordneten Dosierungsplan wieder aufgenommen werden. Es darf keine doppelte Dosis verabreicht werden, um eine ausgelassene Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Fremanezumab bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren vor. Auf Grundlage der Ergebnisse einer populationspharmakokinetischen Analyse ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AJOVY[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

AJOVY[®] ist ausschließlich für die subkutane Anwendung vorgesehen und darf nicht intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Mögliche Injektionsstellen für AJOVY[®] sind Bereiche des Abdomens, des Oberschenkels oder der Oberarme, die nicht empfindlich, gerötet oder verhärtet sind und keine Hämatome aufweisen. Werden mehrere Injektionen verabreicht, sollte die Injektionsstelle gewechselt werden.

Patienten können sich das Arzneimittel selbst injizieren, nachdem sie von medizinischem Fachpersonal in der subkutanen Selbstinjektion angeleitet wurden. Weitere Anweisungen zur Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sind der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts eindeutig zu dokumentieren.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen unter Fremanezumab wurden für weniger als 1 % der Patienten in klinischen Studien berichtet. Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion ist ein Abbruch der Verabreichung von Fremanezumab in Erwägung zu ziehen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen

Patienten mit bestimmten schweren kardiovaskulären Erkrankungen waren von einer Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Für diese Patientengruppe liegen keine Sicherheitsdaten vor.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formellen klinischen Studien mit AJOVY[®] zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der Eigenschaften von Fremanezumab werden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln erwartet. Darüber hinaus ergab sich durch die begleitende Anwendung von Migräne-Akutbehandlungen (insbesondere Analgetika, Ergotaminderivate und Triptane) und präventiven Migränemedikamenten während der klinischen Studien keine Beeinträchtigung der Pharmakokinetik von Fremanezumab.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von AJOVY[®] bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen sollte die Anwendung von AJOVY[®] während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fremanezumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humanes IgG in den ersten Tagen nach der Entbindung in die Muttermilch übergeht, sehr bald jedoch auf niedrige Konzentrationen absinkt. In diesem kurzen Zeitraum kann daher ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Im Anschluss daran sollte eine Anwendung von Fremanezumab während der Stillzeit nur in Betracht gezogen werden, falls diese klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Die vorliegenden präklinischen Daten weisen nicht auf eine Wirkung auf die Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AJOVY[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt wurden in Zulassungsstudien über 2.500 Patienten (mehr als 1.900 Patiententjahre) mit AJOVY[®] behandelt. Über 1.400 Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten behandelt.

Häufig berichtete Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen [24 %], Verhärtung [17 %], Erythem [16 %] und Juckreiz [2 %]).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA-Systemorganklassifizierung aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit eingestuft, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt sind. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge des Schweregrads dargestellt. Die Häufigkeitskategorien basieren auf folgender Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während des klinischen Entwicklungsprogramms von AJOVY[®] beobachtet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle
		Verhärtung an der Injektionsstelle
		Erythem an der Injektionsstelle
	Häufig	Juckreiz an der Injektionsstelle
Gelegentlich	Ausschlag an der Injektionsstelle	

Beschreibung ausgewählter NebenwirkungenReaktionen an der Injektionsstelle

Die am häufigsten beobachteten lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle waren Schmerzen, Verhärtung und Erythem. Alle lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle waren vorübergehender Art und vorwiegend schwach bis mäßig ausgeprägt. Schmerzen, Verhärtung und Erythem wurden meist unmittelbar nach der Injektion beobachtet, während Juckreiz und Ausschlag im Median nach 24 bzw. 48 Stunden auftraten. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle klangen (meist innerhalb weniger Stunden oder Tage) ab. Im Allgemeinen erforderten die Reaktionen an der Injektionsstelle kein Absetzen des Arzneimittels.

Immunogenität

In placebokontrollierten Studien entwickelten 0,4 % der mit Fremanezumab behandelten Patienten (6 von 1.701) Anti-Drug-Antikörper (ADA). Die Antikörperantworten wiesen einen niedrigen Titer auf. Einer dieser 6 Patienten entwickelte neutralisierende Antikörper. Bisher haben 1.494 Patienten die 12-monatige Behandlung mit Fremanezumab innerhalb der noch laufenden Langzeitstudie 3 abgeschlossen. ADA wurden bei 2 % der Patienten (38 von 1.888) nachgewiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fremanezumab wurden von der ADA-Entwicklung nicht beeinträchtigt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden bis zu 2.000 mg intravenös ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf alle Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und gegebenenfalls eine geeignete symptomatische Behandlung zu verabreichen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Noch nicht zugewiesen. ATC-Code: Noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Fremanezumab ist ein aus einer murinen Vorläuferzelle gewonnener humanisierter monoklonaler IgG2 Δ a/Kappa-Antikörper. Fremanezumab bindet selektiv den *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP)-Liganden und hindert beide CGRP-Isoformen (α - und β -CGRP) an der Bindung an den CGRP-Rezeptor. Wenngleich der genaue Wirkmechanismus, mit dem Fremanezumab Migräneanfälle verhindert, unbekannt ist, geht man davon aus, dass die Prävention der Migräne durch die bewirkte Modulation des Trigeminessystems entsteht. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls nachweislich signifikant an und kehrt mit nachlassendem Kopfschmerz auf Normalwerte zurück.

Fremanezumab ist hochspezifisch für CGRP und bindet nicht an die eng verwandten Mitglieder der Familie (z. B. Amylin, Calcitonin, Intermedin und Adrenomedullin).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

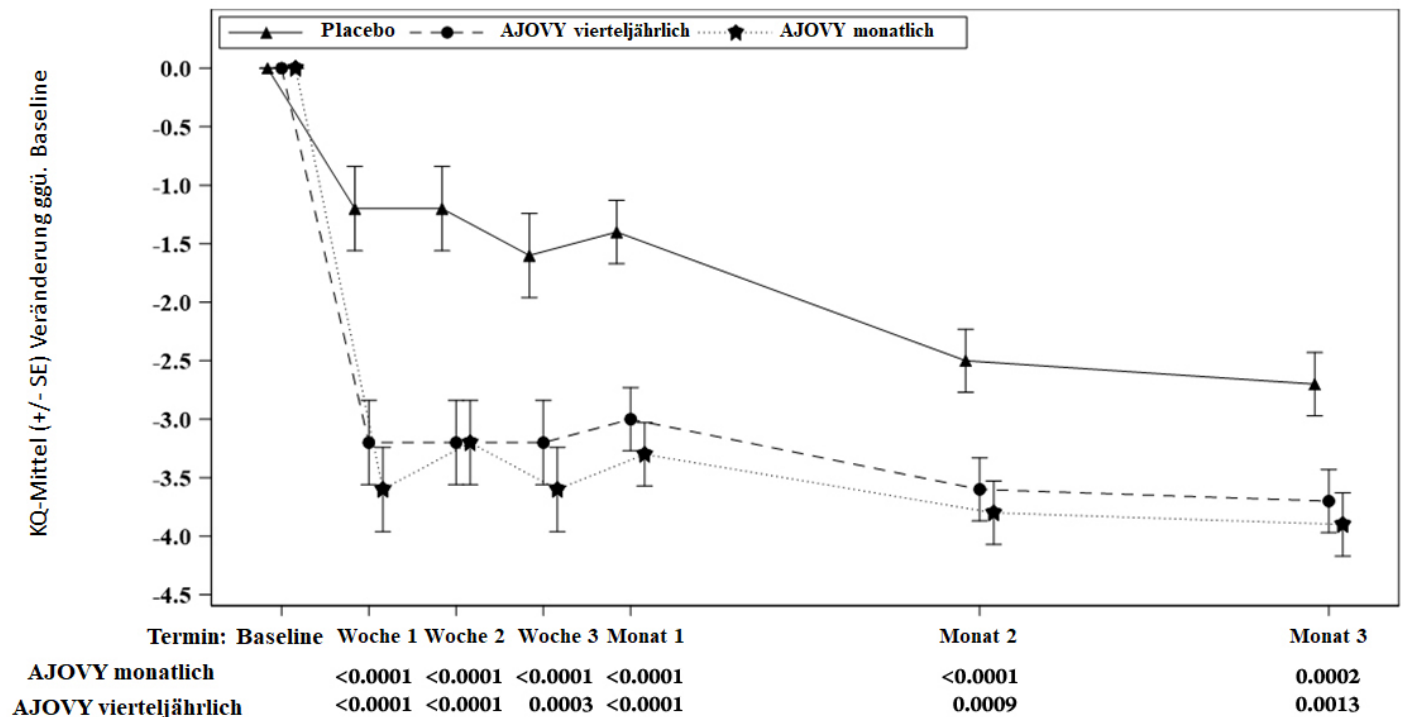
Die Wirksamkeit von Fremanezumab wurde in zwei randomisierten, 12-wöchigen, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Phase-III-Studien an erwachsenen Patienten mit episodischer (Studie 1) und chronischer Migräne (Studie 2) untersucht. Die rekrutierten Patienten wiesen eine mindestens 12-monatige Vorgeschichte von Migräne (mit und ohne Aura) gemäß den Diagnosekriterien der internationalen Kopfschmerzklassifikation (*International Classification of Headache Disorders*, ICHD-III) auf. Ältere Patienten (> 70 Jahre), Patienten, die an mehr als 4 Tagen pro Monat Opioid- oder Barbiturate anwendeten, sowie Patienten mit Myokardinfarkt, zerebrovaskulärem Insult oder thromboembolischen Ereignissen in der Vorgeschichte waren ausgeschlossen.

Studie zu episodischer Migräne (Studie 1)

Die Wirksamkeit von Fremanezumab bei episodischer Migräne wurde in einer randomisierten, multizentrischen, 12-wöchigen, placebokontrollierten, Doppelblindstudie (Studie 1) beurteilt. In die Studie wurden Erwachsene mit episodischer Migräne (weniger als 15 Kopfschmerztagen pro Monat) in der Vorgeschichte aufgenommen. Insgesamt wurden 875 Patienten (742 Frauen, 133 Männer) in einen von drei Armen randomisiert: 675 mg Fremanezumab alle drei Monate (vierteljährlich, n=291), Fremanezumab 225 mg einmal monatlich (monatlich, n=290) oder monatliche Verabreichung von Placebo (n=294) über eine Subkutaninjektion. Die demografischen Daten und Ausgangsmerkmale in den Studienarmen waren ausgewogen und vergleichbar. Die Patienten wiesen ein medianes Alter von 42 Jahren (Spanne: 18 bis 70 Jahre) auf, 85 % waren weiblich, 80 % heller Hautfarbe. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Baseline betrug ca. 9 Migränetage pro Monat. Den Patienten war die Anwendung von Akut-Kopfschmerzmitteln während der Studie gestattet. Einer Untergruppe von Patienten (21 %) war zudem die Anwendung eines verbreiteten präventiven Begleitmedikaments (Betablocker, Kalziumantagonisten/Benzocyclohepten, Antidepressiva, Antikonvulsiva) erlaubt. Insgesamt hatten 19 % der Patienten in der Vergangenheit Topiramate eingenommen. Insgesamt 791 Patienten schlossen den 12-wöchigen doppelt verblindeten Behandlungszeitraum ab.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl von Migränetagen während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums. Wichtigste sekundäre Endpunkte waren das Erreichen einer Reduktion der monatlichen Migränetage gegenüber Baseline um mindestens 50 % (Responderrate von 50 %), die mittlere Veränderung des patientenberichteten MIDAS-Scores gegenüber Baseline sowie die Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl von Tagen mit Anwendung eines Akut-Kopfschmerzmedikaments gegenüber Baseline. Sowohl das monatliche als auch das vierteljährliche Dosierungsschema von Fremanezumab zeigten für die wichtigsten Endpunkte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 2). Dieser Effekt trat bereits im ersten Monat auf und wurde über den gesamten Behandlungszeitraum aufrechterhalten (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl von Migränetagen gegenüber Baseline für Studie 1



Mittelwert bei Baseline (durchschnittliche monatliche Anzahl von Migränetagen): Placebo: 9,1, AJOVY® vierteljährlich: 9,2, AJOVY® monatlich: 8,9.

Tabelle 2: Wichtigste Wirksamkeitsergebnisse in Studie 1 zu episodischer Migräne

Wirksamkeitsendpunkt	Placebo (n=290)	Fremanezumab 675 mg vierteljährlich (n=288)	Fremanezumab 225 mg monatlich (n=287)
MMD			
Mittl. Veränd. ^a (95%-KI)	-2,2 (-2,68, -1,71)	-3,4 (-3,94, -2,96)	-3,7 (-4,15, -3,18)
BU (95%-KI) ^b	-	-1,2 (-1,74, -0,69)	-1,4 (-1,96, -0,90)
Baseline (SD)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
p-Wert (vs. Placebo) ^a	-	p<0,0001	p<0,0001
MHD			
Mittl. Veränd. ^a (95%-KI)	-1,5 (-1,88, -1,06)	-3,0 (-3,39, -2,55)	-2,9 (-3,34, -2,51)
BU (95%-KI) ^b	-	-1,5 (-1,95, -1,02)	-1,5 (-1,92, -0,99)
Baseline (SD)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
p-Wert (vs. Placebo) ^a	-	p<0,0001	p<0,0001

50 % Responder-Rate MMD Prozentsatz [%] <i>p</i> -Wert (vs. Placebo)	27,9% -	44,4% <i>p</i> <0,0001	47,7% <i>p</i> <0,0001
75 % Responder-Rate MMD Prozentsatz [%] <i>p</i> -Wert (vs. Placebo)	9,7% -	18,4% <i>p</i> =0,0025	18,5% <i>p</i> =0,0023
MIDAS gesamt Mittl. Veränd. ^a (95%-KI) Baseline (SD) <i>p</i> -Wert (vs. Placebo) ^a	-17,5 (-20,62, -14,47) 37,3 (27,75) -	-23,0 (-26,10, -19,82) 41,7 (33,09) <i>p</i> =0,0023	-24,6 (-27,68, -21,45) 38 (33,30) <i>p</i> <0,0001
MAHMD Mittl. Veränd. ^a (95%-KI) BU (95%-KI) ^b Baseline (SD) <i>p</i> -Wert (vs. Placebo) ^a	-1,6 (-2,04, -1,20) - 7,7 (3,60) -	-2,9 (-3,34, -2,48) -1,3 (-1,73, -0,78) 7,7 (3,70) <i>p</i> <0,0001	-3,0 (-3,41, -2,56) -1,3 (-1,81, -0,86) 7,7 (3,37) <i>p</i> <0,0001

KI = Konfidenzintervall; MAHMD = *monthly acute headache medication days* (Tage mit Akut-Kopfschmerzmedikation pro Monat); MHD = *monthly headache days of at least moderate severity* (Tage mit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat); MIDAS = *Migraine Disability Assessment*; MMD = monatliche Migränetage; SD = Standardabweichung; BU = Behandlungsunterschied

^a Für alle Endpunkte basieren die mittlere Veränderung und das KI auf dem ANCOVA-Modell, welches Behandlung, Geschlecht, Region und Anwendung von Präventivmedikation bei Baseline (ja/nein) als feste Effekte (*fixed effects*) sowie den entsprechenden Baseline-Wert und die Jahre seit dem Auftreten der Migräne als Kovariaten einbezieht.

^b Der Behandlungsunterschied basiert auf der MMRM-Analyse mit Behandlung, Geschlecht, Region und Anwendung von Präventivmedikation bei Baseline (ja/nein), Monat und Behandlungsmonat als feste Effekte (*fixed effects*) sowie dem entsprechenden Baseline-Wert und den Jahren seit Auftreten der Migräne als Kovariaten.

Bei Patienten unter einem begleitenden Migräne-Präventivmedikament betrug der beobachtete Behandlungsunterschied hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Migränetage (MMD) zwischen Fremanezumab 675 mg vierteljährlich und Placebo -1,8 Tage (95%-KI: -2,95, -0,55) und zwischen Fremanezumab 225 mg monatlich und Placebo -2,0 Tage (95%-KI: -3,21, -0,86).

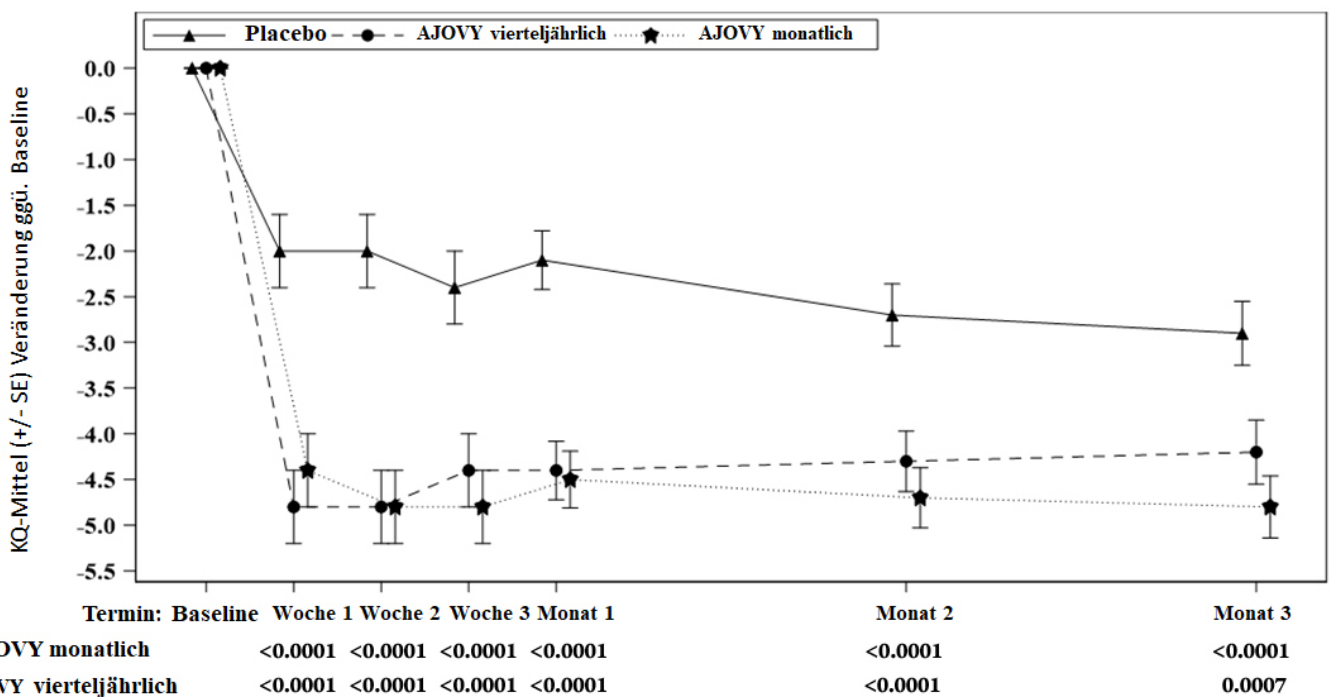
Bei Patienten, die zuvor Topiramat eingenommen hatten, betrug der beobachtete Behandlungsunterschied hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Migränetage (MMD) zwischen Fremanezumab 675 mg vierteljährlich und Placebo -2,3 Tage (95%-KI: -3,64, -1,00) und zwischen Fremanezumab 225 mg monatlich und Placebo -2,4 Tage (95%-KI: -3,61, -1,13).

Studie zu chronischer Migräne (Studie 2)

Die Beurteilung von Fremanezumab bei chronischer Migräne erfolgte in einer randomisierten, multizentrischen, 12-wöchigen, placebokontrollierten, Doppelblindstudie (Studie 2). Die Studienpopulation umfasste Erwachsene mit chronischer Migräne (mindestens 15 Kopfschmerztage pro Monat) in der Vorgeschichte. Insgesamt wurden 1.130 Patienten (991 Frauen, 139 Männer) in einen von drei Armen randomisiert: 675 mg Fremanezumab als Anfangsdosis, gefolgt von 225 mg Fremanezumab einmal monatlich (monatlich, n=379), 675 mg Fremanezumab alle drei Monate (vierteljährlich, n=376) oder monatliche Verabreichung von Placebo (n=375) als Subkutaninjektion. Die demografischen Daten und Ausgangsmerkmale in den Studienarmen waren ausgewogen und vergleichbar. Die Patienten wiesen ein medianes Alter von 41 Jahren (Spanne: 18 bis 70 Jahre) auf, 88 % waren weiblich, 79 % heller Hautfarbe. Die mittlere Kopfschmerzhäufigkeit bei Baseline betrug ca. 21 Kopfschmerztage pro Monat (von denen 13 Kopfschmerztage von mindestens mäßigem Schweregrad waren). Den Patienten war die Anwendung von Akut-Kopfschmerzmitteln während der Studie gestattet. Einer Untergruppe von Patienten (21 %) war zudem die Anwendung eines verbreiteten präventiven Begleitmedikaments (Betablocker, Kalziumantagonisten/Benzocyclohepten, Antidepressiva, Antikonvulsiva) erlaubt. Insgesamt waren 30 % der Patienten zuvor mit Topiramat behandelt worden, 15 % mit Onabotulinumtoxin A. Insgesamt schlossen 1.034 Patienten den 12-wöchigen doppelt verblindeten Behandlungszeitraum ab.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Kopfschmerztagen mit mindestens mäßigem Schweregrad gegenüber Baseline während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren das Erreichen einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztagen mit mindestens mäßigem Schweregrad gegenüber Baseline um mindestens 50 % (Responderrate von 50 %), die mittlere Veränderung des patientenberichteten HIT-6-Scores gegenüber Baseline sowie die Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl von Tagen mit Anwendung eines Akut-Kopfschmerzmedikaments gegenüber Baseline. Sowohl das monatliche als auch das vierteljährliche Dosierungsschema von Fremanezumab zeigten bei den wichtigsten Endpunkten eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 3). Dieser Effekt trat bereits im ersten Monat auf und wurde über den gesamten Behandlungszeitraum aufrechterhalten (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl von Kopfschmerztagen mit mindestens mäßigem Schweregrad gegenüber Baseline für Studie 2



Mittel bei Baseline (durchschnittliche monatliche Anzahl von Kopfschmerztagen mit mindestens mäßigem Schweregrad):

Placebo: 13,3, AJOVY[®] vierteljährlich: 13,2, AJOVY[®] monatlich: 12,8.

Tabelle 3: Wichtigste Wirksamkeitsergebnisse in Studie 2 bei chronischer Migräne

Wirksamkeitsendpunkt	Placebo (n=371)	Fremanezumab 675 mg vierteljährlich (n=375)	Fremanezumab 225 mg monatlich mit 675 mg als Anfangsdosis (n=375)
MHD			
Mittl. Veränd. ^a (95%-KI)	-2,5 (-3,06, -1,85)	-4,3 (-4,87, -3,66)	-4,6 (-5,16, -3,97)
BU (95%-KI) ^b	-	-1,8 (-2,45, -1,13)	-2,1 (-2,77, -1,46)
Baseline (SD)	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
<i>p</i> -Wert (vs. Placebo) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

AJOVY[®] 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze

teva

MMD Mittl. Veränd. ^a (95%-KI) BU (95%-KI) ^b Baseline (SD) <i>p</i> -Wert (vs. Placebo) ^a	-3,2 (-3,86, -2,47) - 16,3 (5,13) -	-4,9 (-5,59, -4,20) -1,7 (-2,44, -0,92) 16,2 (4,87) <i>p</i> <0,0001	-5,0 (-5,70, -4,33) -1,9 (-2,61, -1,09) 16,0 (5,20) <i>p</i> <0,0001
50 % Responder-Rate MHD Prozentsatz [%] <i>p</i> -Wert (vs. Placebo)	18,1% -	37,6% <i>p</i> <0,0001	40,8% <i>p</i> <0,0001
75 % Responder-Rate MHD Prozentsatz [%] <i>p</i> -Wert (vs. Placebo)	7,0% -	14,7% <i>p</i> =0,0008	15,2% <i>p</i> =0,0003
HIT-6 gesamt Mittl. Veränd. ^a (95%-KI) Baseline (SD) <i>p</i> -Wert (vs. Placebo) ^a	-4,5 (-5,38, -3,60) 64,1 (4,79) -	-6,4 (-7,31, -5,52) 64,3 (4,75) <i>p</i> =0,0001	-6,7 (-7,71, -5,97) 64,6 (4,43) <i>p</i> <0,0001
MAHMD Mittl. Veränd. ^a (95%-KI) BU (95%-KI) ^b Baseline (SD) <i>p</i> -Wert (vs. Placebo) ^a	-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) <i>p</i> <0,0001	-4,2 (-4,79, -3,61) -2,3 (-2,95, -1,64) 13,1 (7,22) <i>p</i> <0,0001

KI = Konfidenzintervall; HIT-6 = Headache Impact Test; MAHMD = monthly acute headache medication days (Tage mit Akut-Kopfschmerzmedikation pro Monat); MHD = monthly headache days of at least moderate severity (Tage mit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat); MMD = monatliche Migränetage; SD = Standardabweichung; BU = Behandlungsunterschied

^a Für alle Endpunkte basieren die mittlere Veränderung und das KI auf dem ANCOVA-Modell, welches Behandlung, Geschlecht, Region und Anwendung von Präventivmedikation bei Baseline (ja/nein) als feste Effekte (fixed effects) sowie den entsprechenden Baseline-Wert und die Jahre seit dem Auftreten der Migräne als Kovariaten einbezieht.

^b Der Behandlungsunterschied basiert auf der MMRM-Analyse mit Behandlung, Geschlecht, Region und Anwendung von Präventivmedikation bei Baseline (ja/nein), Monat und Behandlungsmonat als feste Effekte (fixed effects) sowie dem entsprechenden Baseline-Wert und den Jahren seit Auftreten der Migräne als Kovariaten.

Bei Patienten unter genau einem begleitenden Migräne-Präventivmedikament betrug der beobachtete Behandlungsunterschied hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage (MHD) mit mindestens mäßigem Schweregrad zwischen Fremanezumab 675 mg vierteljährlich und Placebo -1,3 Tage (95%-KI: -2,66, 0,03) und zwischen Fremanezumab 225 mg monatlich mit 675 mg als Anfangsdosis und Placebo -2,0 Tage (95%-KI: -3,27, -0,67).

Bei Patienten, die zuvor Topiramate angewendet hatten, betrug der beobachtete Behandlungsunterschied hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage (MHD) mit mindestens mäßigem Schweregrad zwischen Fremanezumab 675 mg vierteljährlich und Placebo -2,7 Tage (95%-KI: -3,88, -1,51) und zwischen Fremanezumab 225 mg monatlich mit 675 mg als Anfangsdosis und Placebo -2,9 Tage (95%-KI: -4,10, -1,78). Bei Patienten, die zuvor mit Onabotulinumtoxin A behandelt worden waren, betrug der beobachtete Behandlungsunterschied hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage (MHD) mit mindestens mäßigem Schweregrad zwischen Fremanezumab 675 mg vierteljährlich und Placebo -1,3 Tage (95%-KI: -3,01, -0,37) und zwischen Fremanezumab 225 mg monatlich mit 675 mg als Anfangsdosis und Placebo -2,0 Tage (95%-KI: -3,84, -0,22).

Ungefähr 52 % der Patienten in der Studie zeigten eine übermäßige Anwendung von Akut-Kopfschmerzmedikamenten. Der beobachtete Behandlungsunterschied hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage (MHD) mit mindestens mäßigem Schweregrad zwischen Fremanezumab 675 mg vierteljährlich und Placebo betrug bei diesen Patienten -2,2 Tage (95%-KI: -3,14, -1,22) und zwischen Fremanezumab 225 mg monatlich mit 675 mg als Anfangsdosis und Placebo -2,7 Tage (95%-KI: -3,71, -1,78).

Langzeitstudie (Studie 3)

In der Langzeitstudie (Studie 3), in der die Patienten 225 mg Fremanezumab monatlich bzw. 675 mg vierteljährlich erhielten, konnte die Wirksamkeit bei allen Patienten mit episodischer und chronischer Migräne über bis zu 12 zusätzliche Monate aufrechterhalten werden. Insgesamt 79 % der Patienten schlossen den 12-monatigen Behandlungszeitraum von Studie 3 ab. Über die zwei Dosierungsschemata gepoolt wurde nach 15 Monaten eine Reduktion der monatlichen Migränetage von 6,6 gegenüber Baseline in Studie 1 und Studie 2 festgestellt. Insgesamt 61 % der Patienten, die Studie 3 abschlossen, erreichten im letzten Studienmonat ein 50%-iges Ansprechen. Während des 15-monatigen kombinierten Behandlungszeitraums wurden keine Sicherheitssignale festgestellt.

Intrinsische und extrinsische Faktoren

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fremanezumab wurden nachgewiesen, unabhängig von Alter, Geschlecht, Ethnie, Anwendung präventiver Begleitmedikamente (Betablocker, Kalziumantagonisten/Benzocyclohepten, Antidepressiva, Antikonvulsiva), Anwendung von Topiramat oder Onabotulinumtoxin A gegen Migräne in der Vergangenheit sowie einer übermäßigen Anwendung von Akut-Kopfschmerzmitteln.

Es liegen nur begrenzt Daten über die Anwendung von Fremanezumab bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (2 % der Patienten) vor.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für AJOVY[®] eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Migräne-Prävention gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Einzelgabe von Fremanezumab 225 mg bzw. 675 mg betrug die mediane Dauer bis zum Erreichen der Maximalkonzentration (t_{max}) bei gesunden Probanden 5 bis 7 Tage. Die absolute Bioverfügbarkeit von Fremanezumab nach subkutaner Verabreichung von 225 mg und 900 mg an gesunde Probanden betrug 55 % (\pm SD von 23 %) bis 66 % (\pm SD von 26 %). Basierend auf den Ergebnissen zur Populationspharmakokinetik wurde zwischen den Dosierungen von 225 mg und 675 mg eine Dosisproportionalität festgestellt. Ein Fließgleichgewicht (Steady-State) wurde bei den Dosierungsschemata 225 mg monatlich und 675 mg vierteljährlich nach ca. 168 Tagen (ca. 6 Monaten) erreicht. Das mediane Akkumulationsverhältnis bei einmal monatlicher und einmal vierteljährlicher Verabreichung beträgt ca. 2,4 bzw. 1,2.

Verteilung

Ausgehend von der Annahme einer modellierten geschätzten Bioverfügbarkeit von 66 % (\pm SD von 26 %) für die Patientenpopulation betrug das Verteilungsvolumen für einen typischen Patienten nach subkutaner Verabreichung von 225 mg, 675 mg bzw. 900 mg Fremanezumab 3,6 l (VK 35,1 %).

Biotransformation

Ähnlich wie bei anderen monoklonalen Antikörpern wird erwartet, dass Fremanezumab durch enzymatische Proteolyse in kleine Peptide und Aminosäuren zerfällt.

Elimination

Ausgehend von der Annahme einer modellierten geschätzten Bioverfügbarkeit von 66 % (\pm SD von 26 %) für die Patientenpopulation lag die zentrale Clearance für einen typischen Patienten nach subkutaner Verabreichung von 225 mg, 675 mg bzw. 900 mg Fremanezumab bei 0,09 l/Tag (VK 23,4 %). Die gebildeten kleinen Peptide und Aminosäuren können im Körper zur de-novo-Synthese von Proteinen wiederverwendet oder über die Nieren ausgeschieden werden. Fremanezumab besitzt eine geschätzte Halbwertszeit von 30 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Anhand der Daten von 2.546 Teilnehmern wurde eine populationspharmakokinetische Analyse hinsichtlich Alter, Ethnie, Geschlecht und Körpergewicht durchgeführt. Für das niedrigste Körpergewichts-Quartil (43,5 bis 60,5 kg) ist im Vergleich zum höchsten Körpergewichts-Quartil (84,4 bis 131,8 kg) eine etwa doppelt so hohe Exposition zu erwarten. Gemäß den Expositions-Wirkungs-Analysen bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne wurden jedoch keine Auswirkungen des Körpergewichts auf die klinische Wirksamkeit beobachtet. Es sind keine Dosisanpassungen für Fremanezumab erforderlich. Für Patienten mit einem Körpergewicht von > 132 kg liegen keine Daten zum Expositions-Wirkungs-Verhältnis vor.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Da bei monoklonalen Antikörpern keine Elimination über die Nieren oder Metabolisierung in der Leber bekannt ist, wird nicht erwartet, dass eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Fremanezumab beeinträchtigt.

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) wurden nicht untersucht. Die populationspharmakokinetische Analyse von integrierten Daten aus den klinischen Studien zu AJOVY[®] ergab keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Fremanezumab bei Patienten mit geringer bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung oder mit Leberfunktionsstörung gegenüber Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Da es sich bei Fremanezumab um einen monoklonalen Antikörper handelt, wurden keine Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Sucrose
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Fertigspritze(n) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

AJOVY[®] kann ungekühlt bis zu 24 Stunden bei einer Temperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden. Wird AJOVY[®] länger als 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt, muss es entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,5 ml Lösung in einer 2,25-ml-Spritze aus Typ 1-Glas mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Kautschuk) und Nadel.

Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Gebrauchsanweisung

Die ausführliche Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage ist Schritt für Schritt sorgfältig zu befolgen.

Die Fertigspritze ist ausschließlich für den Einmalgebrauch vorgesehen.

AJOVY[®] darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung wolkig oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

AJOVY[®] darf nicht verwendet werden, nachdem die Lösung gefroren war.

Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1358/001
EU/1/19/1358/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. März 2019

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.