

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**АДЖОВІ™**  
**(AJOVY®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* фреманезумаб;

1 попередньо наповнений шприц (1,5 мл розчину) містить фреманезумабу 225 мг;

*допоміжні речовини:* L-гістидин, L-гістидину гідрохлориду моногідрат, сахароза, динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА) дигідрат, полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий або опалесцентний безбарвний чи злегка жовтуватий розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Антагоністи пептиду, який кодується геном кальцитоніну. Код АТХ N02CD03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Фреманезумаб – гуманізоване моноклональне антитіло IgG2Δa/каппа, отримане на базі мишачого прекурсору. Фреманезумаб селективно зв'язується з лігандом пептиду CGRP (CGRP – пептид, що кодується геном кальцитоніну) і блокує зв'язування обох ізоформ CGRP (α- і β-CGRP) з рецептором CGRP. Точний механізм дії завдяки якому фреманезумаб попереджає мігренозні атаки невідомий, однак вважається, що превенція мігрені досягається за рахунок модуляції системи трійчастого нерву. Встановлено, що під час мігрені рівні CGRP суттєво підвищуються і повертаються до нормальних значень при зменшенні головного болю.

Фреманезумаб має високу специфічність до CGRP і не зв'язується зі спорідненими елементами (такими як амілін, кальцитонін, інтермедин та адреномедулін).

## Клінічна ефективність і безпека

Ефективність фреманезумабу вивчалася у двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях 3 фази тривалістю 12 тижнів за участі дорослих пацієнтів з епізодичною (Дослідження 1) та хронічною мігренню (Дослідження 2). Пацієнти, які брали участь у дослідженні, мали встановлений діагноз мігрені щонайменше впродовж 12 місяців (як з аурую, так і без) відповідно до діагностичних критеріїв Міжнародної класифікації головного болю (ICHD-III). З дослідження виключалися пацієнти літнього віку (>70 років), пацієнти, які використовували опіоїди чи барбітурати більше 4 днів на місяць, а також пацієнти з інфарктом міокарду, порушенням мозкового кровообігу і тромбоемболічними подіями в анамнезі.

### Дослідження із застосування фреманезумабу при епізодичній мігрені (Дослідження 1)

Ефективність фреманезумабу при епізодичній мігрені оцінювалася у рандомізованому багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні тривалістю 12 тижнів (Дослідження 1). До участі у дослідженні залучалися дорослі пацієнти з епізодичною мігренню в анамнезі (до 15 днів головного болю на місяць). 875 пацієнтів (742 жінки і 133 чоловіки) були рандомізовані в одну з трьох досліджуваних груп: 675 мг фреманезумабу кожні три місяці (щоквартально, n=291), 225 мг фреманезумабу один раз на місяць (щомісячно, n=290) або плацебо щомісячно (n=294) шляхом підшкірних ін'єкцій. Розподіл пацієнтів у різних групах дослідження за демографічними та вихідними характеристиками захворювання був пропорційним і співставним. Середній вік пацієнтів становив 42 роки (діапазон: 18-70 років), 85% – жінки, 80% – представники європеоїдної раси. На момент залучення до участі у дослідженні середня частота епізодів мігрені становила приблизно 9 днів на місяць. Впродовж дослідження пацієнтам дозволялося використовувати препарати для abortивної терапії мігрені. Підгрупі пацієнтів (21%) також було дозволено використовувати один широко застосовуваний супутній профілактичний засіб (бета-блокатор, блокатор кальцієвих каналів/бензоциклогептен, антидепресант, протисудомний засіб). 19% пацієнтів раніше застосовували топірамат. 12-тижневий період лікування в подвійному сліпому режимі завершив 791 пацієнт.

Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна впродовж 12-тижневого періоду лікування середньої кількості днів з мігренню в перерахунку на середньомісячний показник, в порівнянні з показниками до початку дослідження. Основними вторинними кінцевими точками були зменшення щонайменше на 50% кількості днів мігрені на місяць порівняно з вихідними показниками (50% частота відповіді), середня зміна показника MIDAS за оцінками пацієнтів порівняно з вихідним рівнем та зміна середньомісячної кількості днів використання препаратів для abortивної терапії мігрені, якщо порівнювати з вихідним рівнем. Якщо порівнювати з плацебо, обидві схеми застосування фреманезумабу, як щомісячна, так і щоквартальна, продемонстрували статистично і клінічно значиме покращення за ключовими кінцевими точками при порівнянні з показниками до початку дослідження. Такий ефект спостерігався вже впродовж першого місяця і зберігався протягом всього періоду лікування.

Таблиця 1. Основні показники ефективності у Дослідженні 1 при епізодичній мігрені

| Кінцева точка ефективності                                | Плацебо (n=290)        | Фреманезумаб по 675 мг щоквартально (n=288)  | Фреманезумаб по 225 мг щомісячно (n=287)     |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>MMD</b>                                                |                        |                                              |                                              |
| Середня зміна <sup>a</sup> (95% ДІ)                       | -2,2 (-2,68, -1,71)    | -3,4 (-3,94, -2,96)                          | -3,7 (-4,15, -3,18)                          |
| TD (95% ДІ) <sup>b</sup>                                  | -                      | -1,2 (-1,74, -0,69)                          | -1,4 (-1,96, -0,90)                          |
| Вихідний показник (CB)                                    | 9,1 (2,65)             | 9,2 (2,62)<br><i>p&lt;0,0001<sup>a</sup></i> | 8,9 (2,63)<br><i>p&lt;0,0001<sup>a</sup></i> |
| <b>MHD</b>                                                |                        |                                              |                                              |
| Середня зміна <sup>a</sup> (95% ДІ)                       | -1,5 (-1,88, -1,06)    | -3,0 (-3,39, -2,55)                          | -2,9 (-3,34, -2,51)                          |
| TD (95% ДІ) <sup>b</sup>                                  | -                      | -1,5 (-1,95, -1,02)                          | -1,5 (-1,92, -0,99)                          |
| Вихідний показник (CB)                                    | 6,9 (3,13)             | 7,2 (3,14)<br><i>p&lt;0,0001<sup>a</sup></i> | 6,8 (2,90)<br><i>p&lt;0,0001<sup>a</sup></i> |
| <b>Частота 50% позитивної відповіді на лікування, MMD</b> |                        |                                              |                                              |
| Відсотків [%]                                             | 27,9%                  | 44,4%, <i>p&lt;0,0001</i>                    | 47,7%, <i>p&lt;0,0001</i>                    |
| <b>Частота 75% позитивної відповіді на лікування, MMD</b> |                        |                                              |                                              |
| Відсотків [%]                                             | 9,7%                   | 18,4%, <i>p=0,0025</i>                       | 18,5%, <i>p=0,0023</i>                       |
| <b>Загальний показник MIDAS</b>                           |                        |                                              |                                              |
| Середня зміна <sup>a</sup> (95% ДІ)                       | -17,5 (-20,62, -14,47) | -23,0 (-26,10, -19,82)                       | -24,6 (-27,68, -21,45)                       |
| Вихідний показник (CB)                                    | 37,3 (27,75)           | 41,7 (33,09), <i>p=0,0023<sup>a</sup></i>    | 38 (33,30), <i>p&lt;0,0001<sup>a</sup></i>   |
| <b>МАНМД</b>                                              |                        |                                              |                                              |
| Середня зміна <sup>a</sup> (95% ДІ)                       | -1,6 (-2,04, -1,20)    | -2,9 (-3,34, -2,48)                          | -3,0 (-3,41, -2,56)                          |
| TD (95% ДІ) <sup>b</sup>                                  | -                      | -1,3 (-1,73, -0,78)                          | -1,3 (-1,81, -0,86)                          |
| Вихідний показник (CB)                                    | 7,7 (3,60)             | 7,7 (3,70), <i>p&lt;0,0001<sup>a</sup></i>   | 7,7 (3,37), <i>p&lt;0,0001<sup>a</sup></i>   |

ДІ - довірчий інтервал; МАНМД - кількість днів прийому препаратів для абортивної терапії мігрені на місяць; МHD - кількість днів головного болю щонайменше помірної тяжкості на місяць; MIDAS - шкала оцінки порушення адаптації при мігрені; MMD - кількість днів мігрені на місяць; CB - стандартне відхилення; TD - відмінності на тлі лікування; p - значення "p" при порівнянні з плацебо.

<sup>a</sup> Для всіх кінцевих точок середня зміна та ДІ базуються на моделі ANCOVA, де терапія, стать, регіон та застосування профілактичних засобів до початку дослідження (так/ні) використовуються як фіксовані ефекти, а відповідні вихідні значення і кількість років від початку мігрені, як коваріати.

<sup>b</sup> Відмінності на тлі лікування базуються на MMRM аналізі, де терапія, стать, регіон, застосування профілактичних засобів до початку дослідження (так/ні), місяць, місяць лікування використовуються як фіксовані ефекти, а відповідні вихідні значення і кількість років від початку мігрені, як коваріати.

*Дослідження із застосування фреманезумабу при хронічній мігрені (Дослідження 2)*

Застосування фреманезумабу при хронічній мігрені оцінювалося у рандомізованому багатоцентровому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні тривалістю 12 тижнів (Дослідження 2). До популяції дослідження увійшли дорослі пацієнти з хронічною мігренню в анамнезі (15 або більше днів головного болю на місяць). Загалом були рандомізовані 1130 пацієнтів (991 жінка і 139 чоловіків) з метою отримання лікування за однією з трьох схем: фреманезумаб у початковій дозі 675 мг з наступним застосуванням дози 225 мг фреманезумабу один раз на місяць (щомісячно, n=379), фреманезумаб по 675 мг кожні три місяці (щоквартально, n=376) або плацебо щомісячно (n=375) у формі підшкірних ін'єкцій. Демографічні та вихідні характеристики захворювання були пропорційні та співставні в усіх групах дослідження. Середній вік пацієнтів становив 41 рік (діапазон: 18-70 років), 88% – жінки, 79% – представники європеїдної раси. Середня частота головного болю до початку дослідження складала приблизно 21 день на місяць (з яких 13 днів характеризувалися щонайменше помірною тяжкістю). Впродовж дослідження пацієнтам дозволялося використовувати препарати для abortивної терапії мігрені. Підгрупі пацієнтів (21%) також було дозволено використовувати один широко застосовуваний супутній профілактичний засіб (бета-блокатор, блокатор кальцієвих каналів/бензоциклогептен, антидепресант, протисудомний засіб). 30% пацієнтів раніше застосовували топірамат, 15% – онаботулотоксин А. 12-тижневий період лікування у подвійному сліпому режимі завершили 1034 пацієнти.

Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна впродовж 12-тижневого періоду лікування середньої кількості днів головного болю щонайменше помірної тяжкості у перерахунку на середньомісячний показник, в порівнянні з показниками до початку дослідження. Основними вторинними кінцевими точками були зменшення щонайменше на 50% кількості днів головного болю принаймні помірної тяжкості на місяць порівняно з вихідними показниками (50% частота відповіді), середня зміна показників за шкалою НІТ-6 за оцінками пацієнтів порівняно з вихідним рівнем та зміна середньомісячної кількості днів використання препаратів для abortивної терапії мігрені, якщо порівнювати з вихідним рівнем. Якщо порівнювати з плацебо, обидві схеми застосування фреманезумабу, як щомісячна, так і щоквартальна, продемонстрували статистично і клінічно значиме покращення за ключовими кінцевими точками при порівнянні з показниками до початку дослідження. Такий ефект спостерігався вже впродовж першого місяця і зберігався протягом всього періоду лікування.

Таблиця 2. Основні показники ефективності у Дослідженні 2 при хронічній мігрені

| Кінцева точка ефективності          | Плацебо (n=371)     | Фреманезумаб по 675 мг щоквартально (n=375)  | Фреманезумаб по 225 мг щомісячно з початковою дозою 675 мг (n=375) |
|-------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>MHD</b>                          |                     |                                              |                                                                    |
| Середня зміна <sup>a</sup> (95% ДІ) | -2,5 (-3,06, -1,85) | -4,3 (-4,87, -3,66)                          | -4,6 (-5,16, -3,97)                                                |
| TD (95% ДІ) <sup>b</sup>            | -                   | -1,8 (-2,45, -1,13)                          | -2,1 (-2,77, -1,46)                                                |
| Вихідний показник (СВ)              | 13,3 (5,80)         | 13,2 (5,45)<br><i>p</i> <0,0001 <sup>a</sup> | 12,8 (5,79)<br><i>p</i> <0,0001 <sup>a</sup>                       |

|                                                           |                     |                                               |                                              |
|-----------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>MMD</b>                                                |                     |                                               |                                              |
| Середня зміна <sup>a</sup> (95% ДІ)                       | -3,2 (-3,86, -2,47) | -4,9 (-5,59, -4,20)                           | -5,0 (-5,70, -4,33)                          |
| TD (95% ДІ) <sup>b</sup>                                  | -                   | -1,7 (-2,44, -0,92)                           | -1,9 (-2,61, -1,09)                          |
| Вихідний показник (СВ)                                    | 16,3 (5,13)         | 16,2 (4,87)<br><i>p</i> <0,0001 <sup>a</sup>  | 16,0 (5,20)<br><i>p</i> <0,0001 <sup>a</sup> |
| <b>Частота 50% позитивної відповіді на лікування, MHD</b> |                     |                                               |                                              |
| Відсотків [%]                                             | 18,1%               | 37,6%, <i>p</i> <0,0001                       | 40,8%, <i>p</i> <0,0001                      |
| <b>Частота 75% позитивної відповіді на лікування, MHD</b> |                     |                                               |                                              |
| Відсотків [%]                                             | 7,0%                | 14,7%, <i>p</i> =0,0008                       | 15,2%, <i>p</i> =0,0003                      |
| <b>Загальний показник НІТ-6</b>                           |                     |                                               |                                              |
| Середня зміна <sup>a</sup> (95% ДІ)                       | -4,5 (-5,38, -3,60) | -6,4 (-7,31, -5,52)                           | -6,7 (-7,71, -5,97)                          |
| Вихідний показник (СВ)                                    | 64,1 (4,79)         | 64,3 (4,75),<br><i>p</i> =0,0001 <sup>a</sup> | 64,6 (4,43), <i>p</i> <0,0001 <sup>a</sup>   |
| <b>МАНМД</b>                                              |                     |                                               |                                              |
| Середня зміна <sup>a</sup> (95% ДІ)                       | -1,9 (-2,48, -1,28) | -3,7 (-4,25, -3,06)                           | -4,2 (-4,79, -3,61)                          |
| TD (95% ДІ) <sup>b</sup>                                  | -                   | -1,7 (-2,40, -1,09)                           | -2,3 (-2,95, -1,64)                          |
| Вихідний показник (СВ)                                    | 13,0 (6,89)         | 13,1 (6,79),<br><i>p</i> <0,0001 <sup>a</sup> | 13,1 (7,22), <i>p</i> <0,0001 <sup>a</sup>   |

ДІ - довірчий інтервал; НІТ-6 - тест з оцінки впливу головного болю на якість життя; МАНМД - кількість днів прийому препаратів для абортівної терапії мігрени на місяць; МHD - кількість днів головного болю щонайменше помірної тяжкості на місяць; MMD - кількість днів мігрени на місяць; СВ - стандартне відхилення; TD - відмінності на тлі лікування; *p* - значення "р" при порівнянні з плацебо.

<sup>a</sup> Для всіх кінцевих точок середня зміна та ДІ базуються на моделі ANCOVA, де терапія, стать, регіон та застосування профілактичних засобів до початку дослідження (так/ні) використовуються як фіксовані ефекти, а відповідні вихідні значення та кількість років від початку мігрени, як коваріати.

<sup>b</sup> Відмінності на тлі лікування базуються на MMRM аналізі, де терапія, стать, регіон, застосування профілактичних засобів до початку дослідження (так/ні), місяць, місяць лікування використовуються як фіксовані ефекти, а відповідні вихідні значення та кількість років від початку мігрени, як коваріати.

Майже 52% пацієнтів у дослідженні продемонстрували надмірне використання препаратів для абортівної терапії мігрени. У таких хворих відмінність на тлі лікування щодо зменшення місячної кількості днів головного болю (МHD) щонайменше помірної тяжкості між фреманезумабом 675 мг щоквартально і плацебо становила -2,2 дні (95% ДІ: -3,14, -1,22), а між фреманезумабом 225 мг щомісячно з початковою дозою 675 мг і плацебо -2,7 днів (95% ДІ: -3,71, -1,78).

### Довготривале дослідження (Дослідження 3)

У довготривалому дослідженні (Дослідження 3), в якому пацієнти отримували 225 мг фреманезумабу щомісячно або 675 мг щоквартально, ефективність лікування зберігалася

впродовж додаткових 12 місяців у всіх пацієнтів, як з епізодичною, так і з хронічною мігренню. 79% хворих завершили 12-місячний період лікування за протоколом Дослідження 3. Об'єднаний аналіз обох схем дозування показав зменшення на 6,6 днів тривалості мігрені на місяць через 15 місяців, якщо порівнювати з показниками до початку дослідження для Дослідження 1 і Дослідження 2. 61% пацієнтів, які завершили Дослідження 3, продемонстрували 50% терапевтичний ефект впродовж останнього місяця дослідження. Протягом 15-місячного періоду комбінованої терапії не спостерігалось ніяких сигналів щодо безпеки застосування.

#### Дослідження із застосування фреманезумабу пацієнтам з мігренню, яка важко піддається терапії (Дослідження 4)

Ефективність та безпеку застосування фреманезумабу оцінювали у рандомізованому дослідженні (Дослідження 4), яке складалося з 12-тижневого подвійного сліпого, плацебо-контрольованого періоду лікування з подальшим 12-тижневим відкритим періодом, за участю загалом 838 пацієнтів з епізодичною та хронічною мігренню із задокументованою неадекватною відповіддю на 2-4 класи лікарських засобів для превентивної терапії мігрені, які застосовували раніше. Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна впродовж 12-тижневого періоду подвійного сліпого лікування середньої кількості днів з мігренню в перерахунку на середньомісячний показник, в порівнянні з показниками до початку дослідження. Основними вторинними кінцевими точками були зменшення щонайменше на 50% кількості днів мігрені на місяць порівняно з вихідними показниками, середня зміна середньомісячної кількості днів головного болю принаймні помірної тяжкості порівняно з вихідним рівнем і зміна середньомісячної кількості днів використання препаратів для abortивної терапії мігрені, якщо порівнювати з вихідним рівнем. Якщо порівнювати з плацебо, обидві схеми застосування фреманезумабу, як щомісячна, так і щоквартальна, продемонстрували статистично і клінічно значиме покращення за ключовими кінцевими точками при порівнянні з показниками до початку дослідження. Таким чином, результати Дослідження 4 узгоджуються з основними результатами попередніх досліджень ефективності та, крім того, демонструють ефективність при мігрені, яка важко піддається лікуванню, включаючи середнє зменшення кількості днів мігрені на місяць (MMD) на -3,7 (95% ДІ: -4,38, -3,05) при застосуванні фреманезумабу щоквартально і на -4,1 (95% ДІ: -4,73, -3,41) при застосуванні фреманезумабу щомісячно, якщо порівнювати з -0,6 (95% ДІ: -1,25, 0,07) у пацієнтів, які отримували плацебо. Під час 12-тижневого періоду лікування 34% пацієнтів, які отримували фреманезумаб щоквартально, і 34% пацієнтів, які отримували фреманезумаб щомісячно, досягли зменшення MMD щонайменше на 50%, порівняно з 9% у пацієнтів, які отримували плацебо ( $p < 0,0001$ ). Такий ефект спостерігався вже впродовж першого місяця і зберігався протягом періоду лікування. Під час 6-місячного періоду лікування не спостерігалось ніяких сигналів щодо безпеки застосування.

#### *Фармакокінетика.*

##### Абсорбція

Після одноразового підшкірного введення 225 мг і 675 мг фреманезумабу медіана часу до досягнення максимальних концентрацій ( $t_{max}$ ) у здорових добровольців становила від 5 до 7 днів. Абсолютна біодоступність фреманезумабу при підшкірному введенні у дозах 225 мг і 900 мг у здорових добровольців становила від 55% ( $\pm$ СВ 23%) до 66% ( $\pm$ СВ 26%). За даними популяційної фармакокінетики, в діапазоні 225-675 мг відмічалася пропорційність доз.

Рівноважна концентрація досягалася приблизно впродовж 168 днів (близько 6 місяців) при схемах застосування препарату по 225 мг щомісячно і 675 мг щоквартально. Медіана коефіцієнту накопичення при схемах застосування один раз на місяць і один раз на квартал становила, відповідно, приблизно 2,4 і 1,2.

### Розподіл

Виходячи з біодоступності на рівні 66% ( $\pm$ СВ 26%), розрахованої на моделі для популяції пацієнтів, об'єм розподілу для стандартного пацієнта становить 3,6 л (з коефіцієнтом варіації 35,1%) при підшкірному введенні фреманезумабу в дозі 225 мг, 675 мг або 900 мг.

### Біотрансформація

Подібно до інших моноклональних антитіл, очікується, що у процесі розпаду фреманезумаб проходить ферментативне розщеплення з утворенням невеликих пептидів та амінокислот.

### Виведення

Виходячи з біодоступності на рівні 66% ( $\pm$ СВ 26%), розрахованої на моделі для популяції пацієнтів, основний кліренс для стандартного пацієнта становить 0,09 л/добу (з коефіцієнтом варіації 23,4%) при підшкірному введенні фреманезумабу в дозах 225 мг, 675 мг і 900 мг. Утворені невеликі пептиди та амінокислоти можуть повторно використовуватися в організмі для нового синтезу білків або виводитися через нирки. Розрахунковий період напіввиведення фреманезумабу становить 30 днів.

### Особливі групи

Був проведений популяційний фармакокінетичний аналіз даних 2546 осіб щодо віку, раси, статі та маси тіла. У нижньому квартилі маси тіла (43,5-60,5 кг) очікується збільшення сили дії препарату приблизно у два рази, якщо порівнювати з найвищим квартилем маси тіла (84,4-131,8 кг). Однак, результати аналізу співвідношення між експозицією та терапевтичною відповіддю не продемонстрували будь-якого впливу маси тіла на клінічну ефективність у пацієнтів з епізодичною чи хронічною мігренню. Коригувати дозу фреманезумабу не потрібно. Дані щодо взаємозв'язку між експозицією та ефективністю для осіб з масою тіла >132 кг відсутні.

### Порушення функції нирок або печінки

Оскільки не встановлено, що моноклональні антитіла виводяться через нирки або метаболізуються у печінці, малоймовірно, що порушення функції нирок або печінки вплине на фармакокінетику фреманезумабу. Застосування препарату пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) не вивчалось. Популяційний фармакокінетичний аналіз зведених даних клінічних досліджень препарату АДЖОВІ™ не продемонстрував відмінностей у фармакокінетиці фреманезумабу у пацієнтів з порушенням функції печінки або порушенням функції нирок легкого чи помірного ступеня тяжкості, якщо порівнювати з фармакокінетикою у осіб без порушення функції печінки або нирок.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

АДЖОВІ™ показаний для превентивної терапії мігрені у дорослих, у яких мігренозні атаки спостерігаються щонайменше 4 дні на місяць.

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

### ***Особливі заходи безпеки.***

Кожен попередньо наповнений шприц призначений виключно для одноразового використання.

Не слід використовувати препарат АДЖОВІ™ у випадку каламутності, зміни кольору або наявності часток у розчині.

Не слід використовувати препарат АДЖОВІ™, який заморожувався.

Попередньо наповнені шприци не збовтувати.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Офіційні клінічні дослідження з вивчення медикаментозної взаємодії для препарату АДЖОВІ™ не проводилися. Враховуючи характеристики фреманезумабу, будь-які фармакокінетичні медикаментозні взаємодії є малоймовірними. Крім того, при одночасному застосуванні у клінічних дослідженнях засобів для лікування власне мігренозних атак (зокрема, анальгетиків, алкалоїдів маткових ріжків та триптанів) і засобів для попередження мігрені не було виявлено впливу на фармакокінетику фреманезумабу.

### ***Особливості застосування.***

**Відстежуваність.** З метою покращення відстежуваності біологічних лікарських засобів завжди слід чітко реєструвати назву та номер серії препарату, який вводиться.

**Серйозні реакції гіперчутливості.** При застосуванні фреманезумабу рідко повідомляли про анафілактичні реакції (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість реакцій виникали протягом 24 годин після введення, хоча деякі реакції були відстрочені. Пацієнтів слід попередити про симптоми, пов'язані з реакціями гіперчутливості. При виникненні

серйозної реакції гіперчутливості слід розпочати належну терапію та не продовжувати лікування фреманезумабом (див. розділ «Протипоказання»).

*Тяжкі серцево-судинні захворювання.* Пацієнти з тяжкими серцево-судинними захворюваннями виключалися з участі у клінічних дослідженнях. Дані щодо безпеки для таких пацієнтів відсутні.

*Допоміжні речовини.* Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто може вважатися «безнатрієвим».

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Дані щодо застосування препарату АДЖОВІ™ вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах свідчать про відсутність прямого чи опосередкованого шкідливого впливу, пов'язаного з репродуктивною токсичністю. Як запобіжний захід, бажано уникати застосування препарату АДЖОВІ™ у період вагітності.

#### Годування груддю

Невідомо, чи виділяється фреманезумаб у грудне молоко людини. Встановлено, що імуноглобулін G людини виділяється у грудне молоко впродовж перших днів після народження, і невдовзі його концентрація знижується до невеликих показників. Отже, протягом цього короткого періоду не можна виключати наявності ризику для немовлят, яких годують груддю. У подальшому застосування фреманезумабу у період годування груддю може розглядатися лише за наявності клінічної потреби.

#### Фертильність

Дані щодо впливу на фертильність у людини відсутні. Наявні доклінічні дані не вказують на наявність впливу на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Препарат АДЖОВІ™ не впливає або впливає незначною мірою на здатність керувати автотранспортом чи працювати з механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Терапію має починати лікар, який має досвід у діагностиці та лікуванні мігрені.

#### Дозування

Цей лікарський засіб показаний пацієнтам, у яких на момент початку лікування фреманезумабом мігренозні атаки спостерігаються щонайменше 4 дні на місяць.

Існують два варіанти дозування:

- 225 мг, один раз на місяць (застосування щомісячно) або
- 675 мг, один раз кожні три місяці (застосування щоквартально).

При зміні режиму дозування, першу дозу за новим режимом слід вводити в наступний запланований день для введення дози за попереднім режимом.

На початку лікування фреманезумабом допускається продовження супутньої профілактичної терапії мігрені, якщо це вважається за доцільне лікарем.

Ефективність лікування оцінюється впродовж 3-х місяців після початку терапії. Всі подальші рішення щодо продовження лікування приймаються з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта. У подальшому рекомендується регулярно оцінювати потребу в продовженні лікування.

#### *Пропуск дози*

У разі невиконання ін'єкції фреманезумабу в запланований день, таку ін'єкцію необхідно зробити якомога швидше з дотриманням призначеної дози та схеми застосування. Не дозволяється введення подвійної дози з метою компенсації пропущеної ін'єкції препарату.

#### *Особливі групи*

*Літні пацієнти.* Досвід застосування фреманезумабу у пацієнтів віком від 65 років обмежений. Виходячи з результатів аналізу популяційної фармакокінетики, коригувати дозу не потрібно.

*Порушення функції нирок або печінки.* Пацієнти з порушенням функції печінки або порушенням функції нирок легкого чи помірного ступеня не потребують коригування дози.

#### Спосіб застосування

##### *Підшкірне введення.*

АДЖОВІ™ призначений для застосування виключно шляхом підшкірних ін'єкцій. Не дозволяється внутрішньовенне або внутрішньом'язове введення даного лікарського засобу. Ін'єкції АДЖОВІ™ можна виконувати у ділянки живота, стегна або верхньої частини руки, які не є болісними, не мають синців, почервонінь або ущільнень. При багаторазових ін'єкціях необхідно змінювати ділянки введення препарату.

Пацієнти можуть виконувати ін'єкції самостійно за умови проведення медичним спеціалістом інструктажу для таких пацієнтів щодо техніки самостійного виконання підшкірних ін'єкцій.

Більш детальна інформація щодо способу застосування АДЖОВІ™ викладена в окремій інструкції з введення лікарського засобу.

#### *Діти.*

Безпеку та ефективність застосування АДЖОВІ™ дітям (віком до 18 років) не встановлено. Даних немає.

### **Передозування.**

У клінічних дослідженнях внутрішньовенно вводили дози до 2000 мг без токсичності, яка обмежує дозу. При передозуванні рекомендується слідкувати за появою у пацієнта будь-яких ознак чи симптомів побічних реакцій та за потреби провести належну симптоматичну терапію.

### **Побічні реакції.**

#### Зведений профіль безпеки

У дослідженнях, які проводилися з метою реєстрації препарату, лікарський засіб АДЖОВІ™ отримували понад 2500 пацієнтів (більше 1900 пацієнто-років). Понад 1400 пацієнтів лікувалися препаратом впродовж щонайменше 12 місяців.

До побічних реакцій на препарат, про які часто повідомлялося, належать реакції в місці ін'єкції (біль [24%], індурація [17%], еритема [16%] та свербіж [2%]).

#### Таблиця побічних реакцій

Побічні реакції на лікарський засіб, інформація про які була зібрана у клінічних дослідженнях і післяреєстраційних повідомленнях, представлені з розподілом за класами систем органів відповідно до MedDRA. В межах кожного класу систем органів побічні реакції розподілені за частотою, при цьому найчастіші вказуються першими. В межах кожної категорії частоти побічні реакції представлені у порядку зменшення тяжкості. У залежності від частоти виникнення, побічні реакції були розподілені на такі категорії: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ).

Для лікарського засобу АДЖОВІ™ були виявлені нижченаведені побічні реакції.

Таблиця 3. Побічні реакції

| Клас системи органів MedDRA                      | Частота    | Побічна реакція                                                           |
|--------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------|
| З боку імунної системи                           | Нечасто    | Реакції гіперчутливості, такі як висипання, свербіж, кропив'янка і набряк |
|                                                  | Рідко      | Анафілактична реакція                                                     |
| Загальні розлади та ускладнення в місці введення | Дуже часто | Біль в місці ін'єкції                                                     |
|                                                  |            | Індурація в місці ін'єкції                                                |
|                                                  |            | Еритема в місці ін'єкції                                                  |
|                                                  | Часто      | Свербіж в місці ін'єкції                                                  |
|                                                  | Нечасто    | Висипання в місці ін'єкції                                                |

## Опис окремих побічних реакцій

*Реакції в місці ін'єкції.* Найчастішими реакціями в місці ін'єкції були біль, індурація та еритема. Всі реакції в місці ін'єкції були тимчасовими і мали переважно легкий або помірний ступінь тяжкості. Біль, індурація та еритема зазвичай спостерігались одразу після ін'єкції, тоді як свербіж і висипання виникали в середньому, відповідно, впродовж 24 і 48 годин. Всі реакції в місці ін'єкції зникали переважно впродовж декількох годин або днів. Загалом, реакції в місці ін'єкції не потребували припинення застосування лікарського засобу.

*Серйозні реакції гіперчутливості.* Рідко повідомляли про анафілактичні реакції. Ці реакції здебільшого виникали протягом 24 годин після введення, хоча деякі реакції були відстрочені.

*Імуногенність.* У плацебо-контрольованих дослідженнях антитіла до лікарського засобу виникали у 0,4% пацієнтів (6 з 1701), які лікувалися фреманезумабом. Імунна відповідь характеризувалася невисокими титрами антитіл. У одного з 6 пацієнтів утворились нейтралізуючі антитіла. Через 12 місяців лікування антитіла до лікарського засобу були виявлені у 2,3% пацієнтів (43 з 1888), у 0,95% пацієнтів виробились нейтралізуючі антитіла. Антитіла до лікарського засобу не впливають на безпеку та ефективність фреманезумабу.

## **Термін придатності.**

3 роки.

## **Умови зберігання.**

Зберігати у холодильнику (2 – 8 °C). Не заморозувати!

Зберігати попередньо наповнений шприц у картонній коробці для захисту від світла та у недоступному для дітей місці.

АДЖОВІ™ може зберігатися не в холодильнику до 7 днів при температурі не вище 30 °C.

АДЖОВІ™, який зберігався не в холодильнику понад 7 днів, повинен бути утилізований.

Якщо лікарський засіб зберігався при кімнатній температурі, то не розміщуйте його знову у холодильнику.

## **Несумісність.**

Оскільки досліджень з вивчення сумісності не проводили, не можна змішувати цей лікарський засіб з іншими препаратами.

**Упаковка.**

По 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 або 3 шприци в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Меркле ГмбХ.

**Місцезнаходження виробника та адреси місця провадження його діяльності.**

Вул. Граф-Арко 3, 89079 Ульм, Німеччина.