

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Аджови, 225 мг, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фреманезумаб

2.1. Общее описание

Фреманезумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, полученное в клетках яичника китайского хомячка с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный составПредварительно заполненный шприц

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 225 мг фреманезумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.)

Автоинжектор (шприц-ручка)

Каждый автоинжектор (шприц-ручка) содержит 225 мг фреманезумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ смотрите в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Аджови предназначен для профилактического лечения мигрени у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет, имеющих 4 и более дней с мигренью в месяц.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат назначается пациентам, имеющим 4 и более дней с мигренью в месяц.

Терапию следует начинать под руководством врача, имеющего опыт в диагностике и лечении мигрени.

Режим дозирования

Доступны два режима дозирования:

1) **1 раз в месяц:** один, предварительно заполненный раствором препарата, шприц для инъекций или автоинжектор (шприц-ручка) (225 мг)

или

2) **1 раз в три месяца:** три, предварительно заполненных раствором препарата, шприца для инъекций или автоинжектора (шприц-ручки) (675 мг), которые вводятся посредством трех последовательных инъекций.

При переходе с одного режима на другой, новую дозу лекарственного препарата назначают в следующий запланированный день, согласно предыдущему режиму терапии.

После начала терапии фреманезумабом сопутствующее профилактическое лечение мигрени может быть продолжено, если врач считает, что в этом есть необходимость.

Эффективность терапии следует оценивать через 3 месяца после ее начала. Любое дальнейшее решение о продолжении лечения должно приниматься в индивидуальном порядке. Впоследствии оценку необходимости продолжения терапии рекомендуется проводить регулярно.

Пропущенная доза

Если доза лекарственного препарата Аджови, согласно графику приема, была пропущена, необходимо ввести ее как можно скорее. Возмещение пропущенной дозы путем ее удвоения не требуется.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Данные о применении препарата Аджови у пациентов в возрасте от 65 лет и старше ограничены. Исходя из результатов популяционного фармакокинетического анализа коррекции дозы препарата не требуется.

Нарушения функции почек и/или печени

У пациентов с легкой или умеренной почечной или печеночной недостаточностью коррекции дозы препарата не требуется.

Дети и подростки

Препарат противопоказан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет, поскольку безопасность и эффективность препарата Аджови у данной группы пациентов не установлены.

Способ применения

Препарат Аджови предназначен для подкожного введения.

Внутривенная или внутримышечная инъекции недопустимы.

Препарат Аджови применяют подкожно в области живота, бедра или плеча. Следует чередовать места инъекций при последующих введениях препарата.

Инъекция препарата Аджови может быть проведена медицинским персоналом, пациентами и/или ухаживающими за ними лицами. Перед использованием пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны пройти соответствующее обучение порядку подготовки к применению и введению препарата Аджови. Необходимо сообщить пациентам и/или ухаживающим за ними

лицам о том, что им требуется ознакомиться с листком-вкладышем и следовать ему при каждом использовании препарата Аджови.

Подробные указания по хранению, обращению и технике введения препарата приведены в разделе «Указания по применению препарата Аджови».

Решение о длительности курса лечения принимает лечащий врач.

4.3.Противопоказания

- Гиперчувствительность к фреманезумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

4.4.Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует четко указывать наименование и номер серии введенного препарата.

С осторожностью

Пациенты с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Особые указания

Серьезные реакции гиперчувствительности

В редких случаях при применении фреманезумаба отмечались анафилактические реакции. Реакции возникали в течение 24 часов после введения препарата, однако в некоторых случаях реакции отмечались позднее.

Пациенты должны быть предупреждены о симптомах, связанных с реакциями гиперчувствительности. В случае возникновения серьезных реакций гиперчувствительности необходимо начать соответствующую терапию и прекратить лечение фреманезумабом.

Пациенты с сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями

Из клинических исследований исключались пациенты со значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, сосудистой ишемией или тромботическими событиями, такими как острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, микроинсульты, тромбоз глубоких вен или легочная эмболия. Безопасность и эффективность препарата Аджови у таких пациентов не установлены.

Вспомогательные вещества

В одной дозе (1,5 мл) препарата Аджови содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть препарат практически свободен от натрия.

4.5.Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Официальных клинических исследований лекарственного взаимодействия с фреманезумабом не проводилось. Исходя из свойств фреманезумаба фармакологические лекарственные

взаимодействия маловероятны. Кроме того, одновременное применение лекарственных препаратов, принимаемых для лечения приступа мигрени (особенно анальгетиков, алкалоидов спорыньи и триптанов) и препаратов для профилактического лечения мигрени не повлияло на фармакокинетику фреманезумаба.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Рекомендуется избегать применения препарата в период беременности.

Данные о применении препарата Аджови у беременных женщин ограничены.

Результаты доклинических испытаний фармакологической безопасности, токсичности при многократном назначении, а также токсичности в отношении репродуктивной функции и потомства свидетельствуют об отсутствии прямого или опосредованного неблагоприятного влияния лекарственного средства на репродуктивную функцию человека.

Поскольку фреманезумаб относится к моноклональным антителам, исследований генотоксичности или канцерогенности не проводилось.

Лактация

Сведения о проникновении фреманезумаба в грудное молоко, влиянии на вскармливаемого грудью ребенка или выработку молока отсутствуют. В первые дни после родов человеческие антитела класса IgG выделяются с грудным молоком, однако вскоре концентрация последних в нем снижается. В этот короткий период времени нельзя исключить риск для ребенка. Впоследствии вопрос о применении лекарственного препарата Аджови во время грудного вскармливания можно рассматривать только при клинической необходимости.

Фертильность

Данные о влиянии фреманезумаба на фертильность у человека отсутствуют. На основании результатов доклинических исследований терапия препаратом Аджови не предполагает отрицательного воздействия на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Аджови не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В случае развития побочного действия следует соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Аджови оценивали у более, чем 2500 пациентов с мигренью, получивших не менее одной дозы лекарственного препарата. Таким образом, экспозиция

составила более 1900 пациенто-лет. Более, чем у 1400 пациентов длительность терапии составила не менее 12 месяцев.

К часто развивавшимся нежелательным реакциям относились местные реакции в месте инъекции [боль (24%), уплотнение (17%), эритема (16%) и зуд (2%)].

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций, представленных в таблице 1, определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Таблица 1. Нежелательные реакции, сообщения о которых были получены на фоне применения препарата Аджови

Классификация по заболеваниям, органам и системам	Нежелательная лекарственная реакция
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Реакции гиперчувствительности, такие как кожная сыпь, кожный зуд, крапивница и отеки
Редко	Анафилактические реакции
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Очень часто	Боль в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции, эритема в месте инъекции
Часто	Кожный зуд в месте инъекции
Нечасто	Кожная сыпь в месте инъекции

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции в месте инъекции

К наиболее часто наблюдаемым местным реакциям в месте инъекции относились боль, уплотнение и эритема. Все местные реакции в месте инъекции были преходящими и в основном легкой или средней степени тяжести. Боль, уплотнение и эритема, как правило, возникали сразу же после инъекции, тогда как кожный зуд и кожная сыпь проявлялись в среднем через 24 и 48 ч, соответственно. Все реакции в месте инъекции обычно разрешались в течение нескольких часов или дней. В целом, данные неблагоприятные реакции не требовали отмены лекарственного средства.

Серьезные реакции гиперчувствительности

В редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций. Обычно реакции возникали в течение 24 часов с начала введения препарата, в некоторых случаях реакции развивались позднее.

Иммуногенность

В плацебо-контролируемых исследованиях антитела к препарату (в низком титре) наблюдались у 0,4% (6 из 1701) пациентов после начала лечения фреманезумабом. У 1 из 6 пациентов были обнаружены нейтрализующие антитела. Через 12 месяцев лечения антитела к препарату были обнаружены у 2,3% (43 из 1888) пациентов, у 0,95% пациентов были выявлены нейтрализующие антитела. Наличие подобных антител не влияло на безопасность и эффективность лекарственного средства.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелді Иманова, д.13

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Телефон 8 (7172) 78 99 11

Эл.почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz/>

4.9.Передозировка

Максимальная доза препарата в ходе клинических исследований составила 2000 мг при

внутривенном введении.

Симптомы

Развитие нежелательных реакций и дозолимитирующей токсичности не наблюдалось.

Лечение

В случае передозировки пациенту рекомендуется находиться под наблюдением врача с целью обнаружения возможных нежелательных реакций. При необходимости проводить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; противомигренозные препараты; антагонисты CGRP (кальцитонин-ген родственный пептид).

Код АТХ: N02CD03

Механизм действия

Фреманезумаб – полностью гуманизированное моноклональное антитело класса IgG2 Δ α / κ , которое специфично связывается с лигандом кальцитонин-ген родственного пептида (Calcitonin gene-related peptide, CGRP) и блокирует связывание α - и β - изоформ CGRP с рецептором CGRP. Точный механизм действия, посредством которого фреманезумаб предупреждает приступы мигрени, неизвестен, однако предполагается, что благоприятный эффект достигается в результате модуляции системы тройничного нерва. Концентрация CGRP существенно увеличивается во время приступа мигрени и возвращается к норме после купирования головной боли.

Фреманезумаб высоко специфичен к CGRP и не связывается с другими близко родственными членами этого семейства пептидов (например, амилином, кальцитонином, интермедином и адреномедуллином).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность предупреждения приступов эпизодической или хронической мигрени фреманезумабом оценивалась в двух многоцентровых рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 12 недель (исследование 1 и исследование 2, соответственно). Все группы участников исследований были сбалансированы и сопоставимы в отношении демографических показателей и исходной характеристики заболевания.

Пожилые лица (старше 70 лет), пациенты, ежемесячно использующие опиоиды или барбитураты более 4 дней, пациенты с инфарктом миокарда, цереброваскулярными и тромбозмболическими событиями в анамнезе исключались из исследований.

Эпизодическая мигрень

В исследование 1 включались взрослые пациенты с эпизодической мигренью в анамнезе (пациенты с < 15 днями головной боли в месяц). Все пациенты были рандомизированы в группы для получения подкожных инъекций 675 мг фреманезумаба 1 раз в 3 месяца (n=291), 225 мг фреманезумаба 1 раз в месяц (n=290) или плацебо 1 раз в месяц (n=294) на протяжении периода лечения продолжительностью 12 недель.

В исследовании 1 было рандомизировано всего 875 пациентов (742 женщины и 133 мужчины) в возрасте от 18 до 70 лет. Медиана возраста пациентов составила 42 года, 85% из которых были женского пола и 80% - представителями белой расы. Среднее количество дней с мигренью на исходном уровне составляло около 9 дней в месяц и было схожим во всех группах лечения. Всего 791 пациент завершил двойную-слепую фазу продолжительностью 12 недель.

Первичной конечной точкой было среднее изменение относительно исходного уровня ежемесячного числа дней с мигренью в течение периода лечения продолжительностью 12 недель. Вторичными конечными точками были: доля пациентов, достигших не менее 50% уменьшения среднего числа дней с мигренью в месяц (частота 50% положительного ответа на лечение); среднее изменение, относительно исходного уровня субъективной оценки по шкале MIDAS, числа дней с мигренью в течение месяца; а также среднее изменение, относительно исходного уровня, среднего числа дней использования препаратов для лечения приступов головной боли в месяц.

Схемы лечения с применением фреманезумаба ежемесячно (1 раз в месяц) и ежеквартально (1 раз в 3 месяца) продемонстрировали статистически значимые улучшения по конечным точкам эффективности в сравнении с плацебо начиная с первого месяца и на протяжении всего периода исследования (см. таблицу 1).

Таблица 1. Ключевые показатели эффективности в Исследовании 1 у пациентов с эпизодической мигренью

Показатели эффективности	Плацебо (n=290)	Фреманезумаб 675 мг 1 раз в 3 мес. (n=288)	Фреманезумаб 225 мг 1 раз в мес. (n=287)
Ежемесячное количество дней с мигренью			
Среднее изменение ^a (95% ДИ)	-2,2 (-2,68, -1,71)	-3,4 (-3,94, -2,96)	-3,7 (-4,15, -3,18)
Различие между группами (95% ДИ) ^b	-	-1,2 (-1,74, -0,69)	-1,4 (-1,96, -0,90)
Исходное значение (СО)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
Значение <i>p</i> (сравнение с плацебо) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
Ежемесячное количество дней с головной болью не менее чем средней степени тяжести			
Среднее изменение ^a (95% ДИ)	-1,5 (-1,88, -1,06)	-3,0 (-3,39, -2,55)	-2,9 (-3,34, -2,51)

Различие между группами (95% ДИ) ^б	-	-1,5 (-1,95, -1,02)	-1,5 (-1,92, -0,99)
Исходное значение (СО)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
Значение <i>p</i> (сравнение с плацебо) ^а	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
Частота уменьшения ежемесячного количества дней с мигренью на 50%			
Частота (%)	27,9%	44,4%	47,7%
Значение <i>p</i> (сравнение с плацебо) ^а	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
Частота уменьшения ежемесячного количества дней с мигренью на 75%			
Частота (%)	9,7%	18,4%	18,5%
Значение <i>p</i> (сравнение с плацебо) ^а	-	<i>p</i> =0,0025	<i>p</i> =0,0023
Суммарная оценка по шкале MIDAS			
Среднее изменение ^а (95% ДИ)	-17,5 (-20,62, -14,47)	-23,0 (-26,10, -19,82)	-24,6 (-27,68, -21,45)
Исходное значение (СО)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)
Значение <i>p</i> (сравнение с плацебо) ^а	-	<i>p</i> =0,0023	<i>p</i> <0,0001
Ежемесячное количество дней, когда принимались лекарственные средства для купирования головной боли			
Среднее изменение ^а (95% ДИ)	-1,6 (-2,04, -1,20)	-2,9 (-3,34, -2,48)	-3,0 (-3,41, -2,56)
Различие между группами (95% ДИ) ^б	-	-1,3 (-1,73, -0,78)	-1,3 (-1,81, -0,86)
Исходное значение (СО)	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
Значение <i>p</i> (сравнение с плацебо) ^а	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

ДИ – доверительный интервал; MIDAS (Migraine Disability Assessment) – шкала оценки степени дезадаптации, связанной с мигренью; СО – стандартное отклонение.

^аДля всех конечных точек среднее значение и ДИ рассчитывали с помощью ковариационной модели, которая в качестве факторов с фиксированными эффектами включала лечение, пол, регион и наличие исходной профилактической терапии (да/нет), а в качестве ковариат – соответствующее исходное значение и длительность заболевания.

^бДля оценки различия между группами использовали смешанную модель с повторными измерениями, которая в качестве факторов с фиксированными эффектами включала лечение, пол, регион, наличие исходной профилактической терапии (да/нет), месяц и месяц лечения, а в качестве ковариат – соответствующее исходное значение и длительность заболевания.

Хроническая мигрень

В исследование 2 включались взрослые пациенты с хронической мигренью в анамнезе (пациенты с ≥ 15 днями головной боли в месяц). Исходный уровень частоты головной боли у пациентов в среднем составлял 21 день в месяц (при этом, на протяжении 13 дней не менее чем средней степени тяжести). Все пациенты были рандомизированы в группы для получения подкожных инъекций начальной дозы 675 мг фреманезумаба с последующим введением 225 мг фреманезумаба 1 раз в месяц ($n=379$), 675 мг фреманезумаба 1 раз в 3 месяца ($n=376$) или плацебо раз в месяц ($n=375$) на протяжении периода лечения продолжительностью 12 недель.

В исследовании 2 было рандомизировано всего 1130 пациентов (991 женщина и 139 мужчин) в возрасте от 18 до 70 лет. Медиана возраста пациентов, 88% из которых были женского пола и

79% - представителями белой расы, составила 41 год. Всего 1034 пациента завершили двойную-слепую фазу продолжительностью 12 недель.

Первичной конечной точкой было среднее изменение относительно исходного уровня ежемесячного числа дней головной боли не менее умеренной степени тяжести в течение периода лечения продолжительностью 12 недель. Вторичными конечными точками были: достижение не менее 50% уменьшения среднего числа дней с головной болью, по крайней мере средней тяжести, в месяц (частота 50% положительного ответа на лечение); среднее изменение, относительно исходного уровня субъективной оценки по шкале НИТ-6, числа дней с мигренью в течение месяца; а также среднее изменение относительно исходного уровня среднего числа дней использования препаратов для лечения приступов головной боли.

Обе схемы лечения с применением фреманезумаба 1 раз в месяц и 1 раз в 3 месяца продемонстрировали статистически значимые улучшения ключевых параметров эффективности в сравнении с плацебо начиная с первого месяца и на протяжении всего периода исследования (см. таблицу 2).

Таблица 2. Ключевые показатели эффективности в Исследовании 2 у больных хронической мигренью

Показатель эффективности	Плацебо (n=371)	Фреманезумаб 675 мг 1 раз в 3 мес. (n=375)	Фреманезумаб 225 мг 1 раз в мес. со стартовой дозой 675 мг (n=375)
Ежемесячное количество дней с головной болью не менее чем средней степени тяжести			
Среднее изменение ^a (95% ДИ)	-2,5 (-3,06, -1,85)	-4,3 (-4,87, -3,66)	-4,6 (-5,16, -3,97)
Различие между группами (95% ДИ) ^b	-	-1,8 (-2,45, -1,13)	-2,1 (-2,77, -1,46)
Исходное значение (СО)	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
Значение <i>p</i> (сравнение с плацебо) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
Ежемесячное количество дней с приступами мигрени			
Среднее изменение ^a (95% ДИ)	-3,2 (-3,86, -2,47)	-4,9 (-5,59, -4,20)	-5,0 (-5,70, -4,33)
Различие между группами (95% ДИ) ^b	-	-1,7 (-2,44, -0,92)	-1,9 (-2,61, -1,09)
Исходное значение (СО)	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
Значение <i>p</i> (сравнение с плацебо) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
Частота уменьшения ежемесячного количества дней с головной болью не менее чем средней степени тяжести на 50%			
Частота (%)	18,1%	37,6%	40,8%
Значение <i>p</i> (сравнение с плацебо) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
Частота уменьшения ежемесячного количества дней с головной болью не менее чем средней степени тяжести на 75%			

Частота (%)	7,0%	14,7%	15,2%
Значение p (сравнение с плацебо) ^a	-	$p=0,0008$	$p=0,0003$
Суммарная оценка по шкале НПТ-6			
Среднее изменение ^a (95% ДИ)	-4,5 (-5,38, -3,60)	-6,4 (-7,31, -5,52)	-6,7 (-7,71, -5,97)
Исходное значение (СО)	64,1 (4,79)	64,3 (4,75)	64,6 (4,43)
Значение p (сравнение с плацебо) ^a	-	$p=0,0001$	$p<0,0001$
Ежемесячное количество дней, когда принимались лекарственные средства для купирования головной боли			
Среднее изменение ^a (95% ДИ)	-1,9 (-2,48, -1,28)	-3,7 (-4,25, -3,06)	-4,2 (-4,79, -3,61)
Различие между группами (95% ДИ) ^b	-	-1,7 (-2,40, -1,09)	-2,3 (-2,95, -1,64)
Исходное значение (СО)	13,0 (6,89)	13,1 (6,79)	13,1 (7,22)
Значение p (сравнение с плацебо) ^a	-	$p<0,0001$	$p<0,0001$

ДИ – доверительный интервал; НПТ-6 – шкала оценки влияния головной боли на повседневную активность; СО – стандартное отклонение.

^aДля всех конечных точек среднее значение и ДИ рассчитывали с помощью ковариационной модели, которая в качестве факторов с фиксированными эффектами включала лечение, пол, регион и наличие исходной профилактической терапии (да/нет), а в качестве ковариат – соответствующее исходное значение и длительность заболевания (в годах).

^bДля оценки различия между группами использовали смешанную модель с повторными измерениями, которая в качестве факторов с фиксированными эффектами включала лечение, пол, регион, наличие исходной профилактической терапии (да/нет), месяц и месяц лечения, а в качестве ковариат – соответствующее исходное значение и длительность заболевания (в годах).

Долгосрочное исследование

В долгосрочном исследовании (исследование 3) у пациентов с эпизодической и хронической мигренью, получавших лекарственный препарат в дозе 225 мг 1 раз в месяц или 675 мг 1 раз в 3 месяца, эффективность фреманезумаба сохранялась на протяжении до 12 месяцев. Всего 79% пациентов завершили исследование 3.

Спустя 15 месяцев ежемесячная частота приступов мигрени при обоих режимах дозирования препарата совокупно снизилась относительно исходного уровня в исследованиях 1 и 2 на 6,6 дней. В последний месяц испытания 50% ответа удалось достичь у 61% пациентов, завершивших исследование 3.

Во время 15-месячного периода комбинированного лечения каких-либо сигналов со стороны безопасности лекарственного препарата выявлено не было.

Внутренние и внешние факторы

Эффективность и безопасность фреманезумаба не зависела от возраста, пола, расы, наличия сопутствующей профилактической медикаментозной терапии (β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов/производными бензоциклопентена, антидепрессантами, противосудорожными препаратами), лечения мигрени топираматом или онаботулотоксином А в анамнезе и злоупотребления лекарственными средствами для купирования приступа головной

боли. Данные об использовании фреманезумаба у лиц в возрасте 65 лет и старше ограничены (2% больных).

Мигрень, трудно поддающаяся лечению

Эффективность и безопасность фреманезумаба у пациентов, страдающих как эпизодической, так и хронической мигренью с документально подтвержденным недостаточным ответом на предшествующее лечение профилактическими препаратами от мигрени от 2-х до 4-х терапевтических классов были оценены в рандомизированном исследовании (исследование 4).

Исследование состояло из двойного слепого плацебо-контролируемого периода лечения, за которым следовал открытый период, оба - продолжительностью 12 недель.

В исследовании 4 было рандомизировано всего 838 пациентов. Все пациенты были рандомизированы в группы для получения подкожных инъекций в начальной дозе 675 мг фреманезумаба с последующим введением 225 мг фреманезумаба 1 раз в месяц (n=379), 675 мг фреманезумаба 1 раз в 3 месяца (n=376) или плацебо раз в месяц (n=375) на протяжении периода лечения, продолжительностью 12 недель.

Первичной конечной точкой было среднее изменение относительно исходного уровня ежемесячного числа дней с мигренью в течение периода лечения продолжительностью 12 недель.

Вторичными конечными точками были: достижение не менее 50% уменьшения среднего числа дней с головной болью, по крайней мере средней тяжести, в месяц; а также среднее изменение относительно исходного уровня среднего числа дней с использованием препаратов для лечения приступов головной боли.

Оба режима дозирования фреманезумаба (1 раз в месяц и 1 раз в 3 месяца) имели статистически и клинически значимое преимущество перед плацебо в отношении улучшения, по сравнению с исходным уровнем, в соответствии с ключевыми конечными точками. Таким образом, результаты исследования 4 согласуются с основными выводами предыдущих исследований эффективности и, кроме того, демонстрируют эффективность при мигрени, трудно поддающейся лечению, включая среднее снижение ежемесячного количества дней с мигренью на -3,7 дня (95% ДИ от -4,38 до -3,05) у пациентов, принимавших фреманезумаб 1 раз в 3 месяца, и -4,1 дня (95% ДИ от -4,73 до -3,41) у пациентов, принимавших фреманезумаб 1 раз в месяц, по сравнению с -0,6 дня (95% ДИ от -1,25 до 0,07) у больных, получавших плацебо. У 34% пациентов, получавших фреманезумаб 1 раз в 3 месяца, и у 34% пациентов, получавших фреманезумаб 1 раз в месяц, наблюдалось снижение ежемесячного количества дней с мигренью по крайней мере на 50% по сравнению с 9% у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,0001$) в течение 12-недельного периода лечения. Положительный эффект от назначения лекарственного препарата наблюдался начиная с первого месяца исследования и сохранялся на протяжении всего периода лечения. Во

время 6-месячного периода лечения каких-либо значимых нежелательных явлений выявлено не было.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного подкожного введения в дозе 225 мг и 675 мг медиана времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) фреманезумаба составляет от 5 до 7 дней, а фармакокинетические параметры носят пропорциональный характер. Абсолютная биодоступность в диапазоне дозировок от 225 мг до 900 мг составляет от 55% до 66%. При применении препарата в дозе 225 мг подкожно 1 раз в месяц и 675 мг подкожно 1 раз в 3 месяца равновесная концентрация отмечалась спустя приблизительно 168 дней (около 6 месяцев) после начала лечения. Медиана коэффициента накопления при назначении лекарственного средства 1 раз в месяц и 1 раз в 3 месяца составляет около 2,4 и 1,2 соответственно.

Распределение

Объем распределения после подкожного введения в дозах 225 мг, 675 мг и 900 мг – 3,6 л.

Биотрансформация

Аналогично другим моноклональным антителам, фреманезумаб распадается под действием протеолитических ферментов до низкомолекулярных пептидов и аминокислот.

Элиминация

Общий клиренс фреманезумаба составляет около 0,09 л/сут, период полувыведения ($T_{1/2}$) – 30 дней. Образующиеся в ходе метаболизма низкомолекулярные пептиды и аминокислоты участвуют в *de novo* синтезе белков либо выводятся через почки.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

В рамках популяционного фармакокинетического анализа, проведенного на основании данных, полученных у 2546 пациентов, определялось влияние возраста, расы, пола и массы тела на эффективность препарата. Согласно полученным результатам, коррекция дозы препарата при массе тела от 43,5 кг до 131,8 кг не требуется.

Данные о соотношении экспозиции и эффективности фреманезумаба у пациентов с массой тела более 132 кг отсутствуют.

Почечная недостаточность или печеночная недостаточность

Нарушение функции печени или почек, как ожидается, не отразится на фармакокинетике фреманезумаба. Популяционный фармакокинетический анализ сводных данных из клинических исследований препарата не выявил различий в фармакокинетике фреманезумаба у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью относительно пациентов с нормальной функцией печени. Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью не участвовали в клинических исследованиях фреманезумаба.

5.3. Доклинические данные по безопасности

В ходе доклинических испытаний не было выявлено какой-либо опасности для людей, исходя из данных общепринятых исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном применении и репродуктивной токсичности.

Поскольку фреманезумаб относится к моноклональным антителам, исследований генотоксичности или канцерогенности не проводили.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1.Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидин гидрохлорид моногидрат

Сахароза

Динатрия эдетат дигидрат

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2.Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3.Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4.Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в оригинальной упаковке.

Не замораживать.

6.5.Характер и содержание первичной упаковки

По 1,5 мл препарата в одноразовом шприце из бесцветного стекла типа I с фиксированной иглой из нержавеющей стали, защищенной двойным колпачком, состоящим из внутренней резиновой части и внешней твердой части из полипропилена, с поршнем из полипропилена и уплотнителем поршня из бромбутилового каучука. 1 или 3 шприца в ячейковый контейнер. 1 ячейковый контейнер вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 1,5 мл препарата в одноразовом шприце из бесцветного стекла типа I с фиксированной иглой из нержавеющей стали, защищенной двойным колпачком, состоящим из внутренней резиновой части и внешней твердой части из полипропилена, с поршнем из полипропилена и уплотнителем поршня из бромбутилового каучука в автоинжекторе (шприц-ручке). 1 или 3 автоинжектора (шприц-ручки) в ячейковый контейнер. 1 ячейковый контейнер вместе с листком-вкладышем в

картонной пачке с контролем первого вскрытия, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Указания по применению препарата Аджови

Подробные Указания по применению препарата Аджови, приведенные в конце общей характеристики лекарственного препарата и листка-вкладыша, необходимо тщательно соблюдать шаг за шагом.

Предварительно заполненный шприц и предварительно заполненная шприц-ручка предназначены только для одноразового использования.

Препарат Аджови не следует использовать, если раствор мутный, обесцвеченный или содержит видимые частицы.

Препарат Аджови не следует использовать, если раствор был заморожен.

Предварительно заполненный шприц и предварительно заполненную шприц-ручку нельзя встряхивать.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

Республика Казахстан

ТОО «ратиофарм Казахстан»

050059 (А15Е2Р), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж.

Тел. +7 (727) 325-16-15

info.tevakz@tevapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Аджови доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<http://eec.eaeunion.org>.

Указания по применению препарата Аджови

Инструкция по применению препарата Аджови, раствор для подкожного введения, 225 мг, в предварительно заполненном шприце

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед применением препарата Аджови

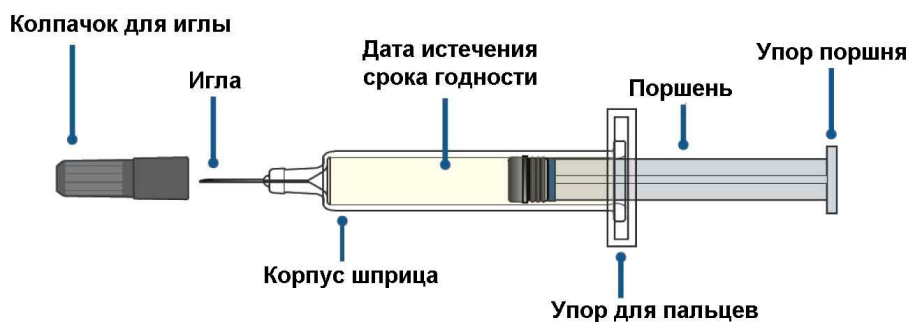
Важная информация:

- Каждый шприц предназначен только для однократного использования.
- Каждый шприц препарата Аджови содержит 225 мг фреманезумаба. В зависимости от назначенного врачом режима дозирования могут потребоваться один или три шприца.
- Препарат Аджови вводится подкожно. Перед использованием необходимо пройти соответствующее обучение порядку подготовки к применению и введению раствора препарата Аджови в шприце для подкожных инъекций у лечащего врача или медицинской сестры.
- Следует внимательно прочесть листок-вкладыш препарата Аджови, чтобы узнать больше о лекарственном средстве.
- **Нельзя тянуть поршень обратно**, так как это может привести к поломке шприца.
- **Нельзя встряхивать** шприц, так как это может повлиять на работу медицинского устройства.
- Если в картонной пачке остались неиспользованные шприцы **необходимо незамедлительно** **убрать ее обратно в холодильник**.

Хранение

Препарат Аджови следует хранить в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света. При необходимости препарат Аджови допускается хранить при комнатной температуре от 20 °C до 25 °C в оригинальной упаковке не более 7 дней. После извлечения из холодильника препарат Аджови должен быть использован в течение 7 дней или утилизирован. После хранения при комнатной температуре не допустимо помещать препарат обратно в холодильник.

ЗАПРЕЩАЕТСЯ замораживать и встряхивать препарат. Кроме того, ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать препарат, подвергнутый воздействию высоких температур или прямого солнечного света.



Шаг 1 Подготовка к проведению подкожной инъекции

а) Убедитесь в том, что все необходимое для инъекции в наличии:

- один (при дозе 225 мг) или три (при дозе 675 мг) одноразовых предварительно заполненных шприца препарата Аджови,
- спиртовая салфетка,
- ватный тампон,
- контейнер для использованных шприцев или острых отходов.

б) Поместите расходные материалы на чистую ровную поверхность.

в) Для уменьшения дискомфорта во время инъекции дайте препарату Аджови нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин:

- **избегайте** воздействия на шприц прямого солнечного света,
- **не нагревайте** шприц с помощью микроволновой печи или любого иного источника тепла.

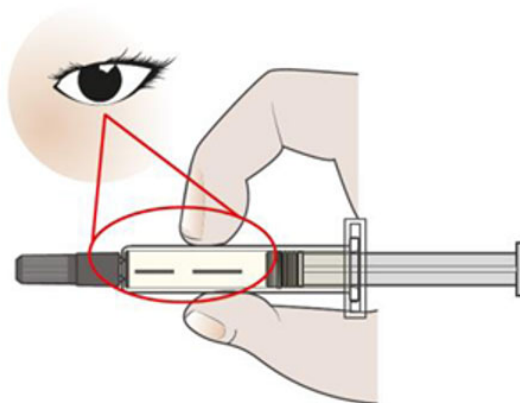
г) Вымойте руки с мылом и насухо вытрите их полотенцем.

д) Осмотрите шприц с препаратом Аджови, убедитесь, что:

- на этикетке указано наименование Аджови,
- шприц содержит прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета,
- наличие мелких пузырьков воздуха в предварительно заполненном шприце, является нормальным и допустимым.

НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ шприц, если:

- шприц поврежден,
- срок годности, указанный на этикетке шприца (а также картонной пачке) истек, или предварительно заполненный шприц находился не в холодильнике более 7 суток.
- раствор выглядит мутным, изменил окраску или содержит посторонние видимые частицы.



е) Выберите место для инъекции:

Возможные зоны для самостоятельных инъекций: зона живота (избегайте области

примерно 5 см вокруг пупка), **передняя часть бедер** (область, которая находится, по крайней мере, на 5 см выше колена и на 5 см ниже паха), **задняя часть плеча**. Для инъекций в труднодоступные зоны (например, задняя часть плеча) может потребоваться помощь другого человека.

- Если при введении дозы 675 мг используется одна и та же анатомическая область для трех отдельных инъекций (3 отдельных одноразовых предварительно заполненных шприца), необходимо убедиться, что вторая и третья инъекции производятся не в то же место введения, которое было использовано для предыдущих инъекций.



НЕ СЛЕДУЕТ:

- проводить инъекции в болезненные места, покрасневшие участки кожи, в области с огрубевшей кожей, с уплотнениями, гематомами, татуировками, шрамами или растяжками,
- вводить препарат Аджови в то же место, в которое был введен другой лекарственный препарат.

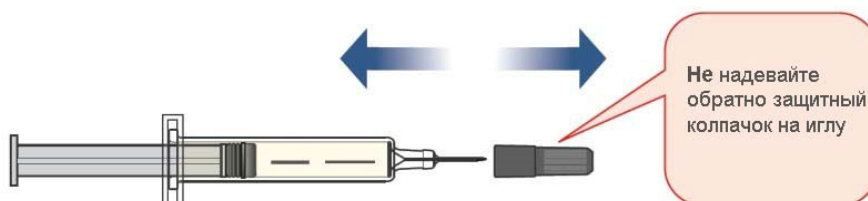
ж) Подготовьте место для инъекции: обработайте зону инъекции салфеткой, смоченной спиртовым раствором. Дайте высохнуть зоне инъекции в течение 10 секунд.

Шаг 2 Техника выполнения подкожной инъекции

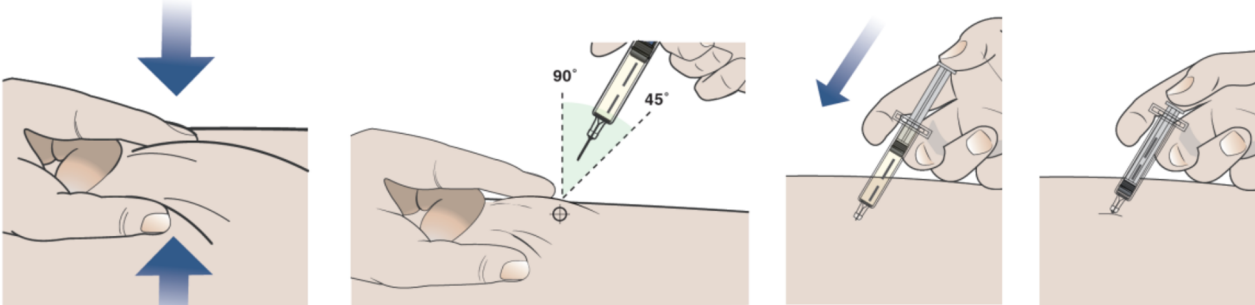
- а) Снимите (потяните в прямом направлении) защитный колпачок с иглы:**

Не прокручивайте защитный колпачок.

После снятия колпачка с иглы одноразового шприца не прикасайтесь к игле и не надевайте повторно защитный колпачок на иглу во избежание травмы или инфекции.

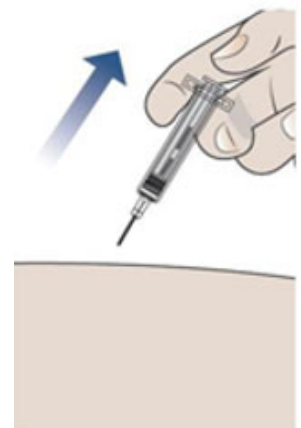


- б) Введите препарат, выполнив следующие 4 действия:**

1. Предварительно слегка соберите не менее 2,5 см кожи в обработанной зоне для инъекций в складку большим и указательным пальцами.	2. Располагая иглу шприца под углом 45 – 90 градусов к месту инъекции проколите кожу.	3. Когда игла полностью войдет в кожу, равномерно надавливайте большим пальцем на упор поршня шприца.	4. Медленно и равномерно надавливайте на упор поршня, вводя содержимое шприца в место инъекции полностью.
			

в) Удалите иглу движением шприца перпендикулярно месту инъекции.

г) Осторожно прижмите чистый ватный тампон к месту инъекций на несколько секунд. Не трите место инъекции.



Шаг 3 Утилизация: поместите шприц и сопутствующие материалы в контейнер для использованных шприцев или острых отходов. Не выбрасывайте снятые иглы, использованный шприц или предварительно заполненный шприц вместе с бытовым мусором. Спросите у врача или работника аптеки, как утилизировать препарат, если он больше не требуется. Эти меры помогут защитить окружающую среду. Храните шприцы и сопутствующие материалы в недоступном для детей месте.

Если Вам назначена доза 675 мг (3 шприца) для того, чтобы полностью ее ввести повторите этапы с Шаг 1 д) по Шаг 3 со 2-м и 3-м предварительно заполненным шприцем.

*Инструкция по применению препарата Аджови, раствор для подкожного введения, 225 мг,
в автоинжекторе (шприц-ручке)*

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед применением препарата Аджови

Важная информация:

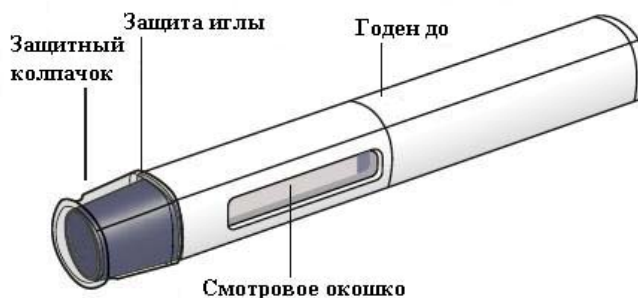
- Каждый автоинжектор предназначен только для однократного использования.
- Каждый автоинжектор препарата Аджови содержит 225 мг фреманезумаба. В зависимости от назначенного врачом режима дозирования могут потребоваться один или три автоинжектора.
- Препарат Аджови вводится подкожно. Перед использованием необходимо пройти соответствующее обучение порядку подготовки к применению и введению раствора препарата Аджови в автоинжекторе для подкожных инъекций у лечащего врача или медицинской сестры.
- Следует внимательно прочесть листок-вкладыш препарата Аджови, чтобы узнать больше о лекарственном средстве.
- **Нельзя встряхивать** автоинжектор, так как это может повлиять на работу медицинского устройства.
- Если в картонной пачке остались неиспользованные автоинжекторы **необходимо незамедлительно убрать ее обратно в холодильник.**

Хранение

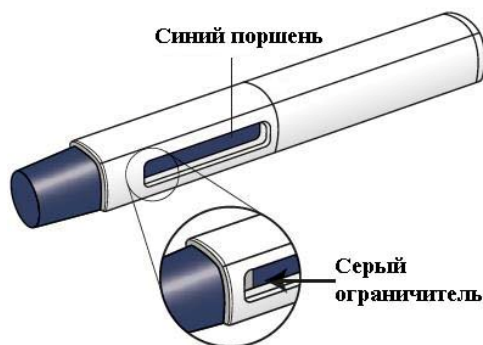
Препарат Аджови следует хранить в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света. При необходимости препарат Аджови допускается хранить при комнатной температуре от 20 °C до 25 °C в оригинальной упаковке не более 7 дней. После извлечения из холодильника препарат Аджови должен быть использован в течение 7 дней или утилизирован. После хранения при комнатной температуре не допустимо помещать препарат обратно в холодильник.

ЗАПРЕЩАЕТСЯ замораживать и встряхивать препарат. Кроме того, ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать препарат, подвергнутый воздействию высоких температур или прямого солнечного света.

Автоинжектор (шприц-ручка) до применения



Автоинжектор (шприц-ручка) после применения



Шаг 1 Подготовка к проведению инъекции

а) Убедитесь в том, что все необходимое для инъекции в наличии:

- один (при дозе 225 мг) или три (при дозе 675 мг) одноразовых предварительно заполненных автоинжектора (шприц-ручки) препарата Аджови,
- спиртовая салфетка,
- ватный тампон,
- контейнер для использованных шприцев или острых отходов.

б) Поместите расходные материалы на чистую ровную поверхность.

в) Для уменьшения дискомфорта во время инъекции дайте препарату Аджови нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин:

- **избегайте** воздействия на автоинжектор прямого солнечного света,
- **не нагревайте** автоинжектор с помощью микроволновой печи или любого иного источника тепла.

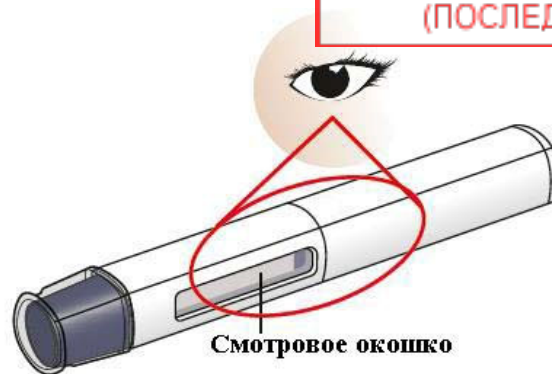
г) Вымойте руки с мылом и насухо вытрите их полотенцем.

д) Осмотрите автоинжектор с препаратом Аджови, убедитесь, что:

- на этикетке указано наименование Аджови,
- лекарственный препарат в смотровом окошке автоинжектора выглядит как прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета,
- наличие мелких пузырьков воздуха является нормальным и допустимым.

НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ автоинжектор, если:

- автоинжектор поврежден,
- срок годности, указанный на этикетке автоинжектора (а также картонной пачке), истек или автоинжектор находился не в холодильнике более 7 суток,
- раствор выглядит мутным, изменил окраску или содержит посторонние видимые частицы.



е) Выберите место для инъекции:

Возможные зоны для самостоятельных инъекций: **зона живота** (избегайте области примерно 5 см вокруг пупка), **передняя часть бедер** (область, которая находится, по крайней мере, на 5 см выше колена и на 5 см ниже паха), **задняя часть плеча**. Для инъекций в труднодоступные зоны (например, задняя часть плеча) может потребоваться помощь другого человека.

- Если при введении дозы 675 мг используется одна и та же анатомическая область для трех отдельных инъекций (3 отдельных автоинжектора), необходимо убедиться, что вторая и третья инъекции производятся не в то же место введения, которое было использовано для предыдущих инъекций.



НЕ СЛЕДУЕТ:

- проводить инъекции в болезненные места, покрасневшие участки кожи, в области с огрубевшей кожей, с уплотнениями, гематомами, татуировками, шрамами или растяжками,
- вводить препарат Аджови в то же место, в которое был введен другой лекарственный препарат.

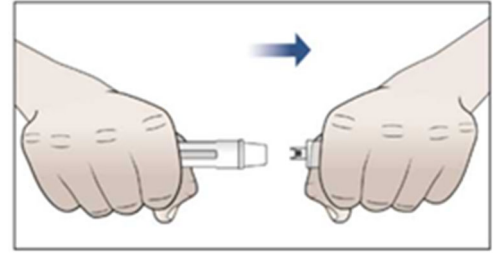
ж) Подготовьте место для инъекции: обработайте зону инъекции салфеткой, смоченной спиртовым раствором. Дайте высохнуть зоне инъекции в течение 10 секунд.

Шаг 2 Техника выполнения инъекции

а) Снимите (потяните в прямом направлении)

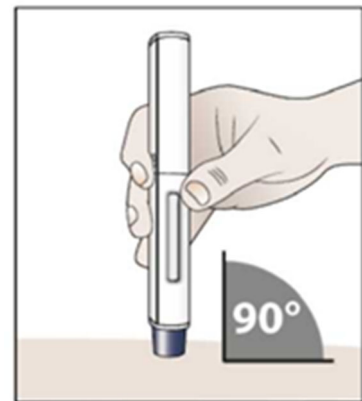
защитный колпачок с иглы:

- **Не** прокручивайте защитный колпачок.
- После снятия колпачка с иглы автоинъектора **не** прикасайтесь к игле и **не** надевайте повторно защитный колпачок на иглу во избежание травмы или инфекции.
- **Не** прикасайтесь к области защиты иглы.



б) Введите препарат, выполнив следующие действия:

- Установите автоинжектор под углом 90° к коже в месте для инъекции.
- Нажмите на автоинжектор и продолжайте удерживать прижатым к коже в течение примерно 30 секунд. Не прекращайте прижимать, пока не будут выполнены следующие 3 действия:



1. Вы слышите первый «щелчок» (это сигнал, что инъекция начата, и синий поршень начал движение).	2. Вы слышите второй «щелчок» (спустя примерно 15 секунд после первого; поршень пройдет до низа смотрового окошка, когда препарат будет введен).	3. Подождите еще 10 секунд (чтобы убедиться, что препарат введен полностью).
--	--	--



в) Убедитесь, что синий поршень заполнил смотровое окошко и удалите автоинжектор:

- После окончания инъекции (синий поршень заполнил смотровое окошко и виден серый ограничитель),

удалите автоинжектор вертикальным движением вверх и утилизируйте в контейнер для острых отходов (см. Шаг 3).

- После удаления автоинжектора защита иглы возвращается в исходное положение и фиксируется на месте закрывая иглу.
- Не надевайте обратно защитный колпачок на автоинжектор во избежание травмы или инфекции.



г) **Осторожно прижмите чистый ватный тампон** к месту инъекций на несколько секунд. **Не** трите место инъекции. **Не** используйте автоинжектор повторно.

Шаг 3 Утилизация: поместите автоинжектор и сопутствующие материалы в контейнер для использованных шприцев или острых отходов. Не выбрасывайте снятые иглы, использованный автоинжектор или предварительно заполненный автоинжектор вместе с бытовым мусором. Спросите у врача или работника аптеки, как утилизировать препарат, если он больше не требуется. Эти меры помогут защитить окружающую среду. Храните автоинжектор и сопутствующие материалы в недоступном для детей месте.

Если Вам назначена доза 675 мг (3 автоинжектора (шприц-ручки)) для того, чтобы полностью ее ввести повторите этапы с Шаг 1 д) по Шаг 3 со 2-м и 3-м автоинжектором (шприц-ручкой).

Видео-инструкцию по самостоятельному введению препарата Аджови пациентами можно посмотреть, используя QR-код:

