SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AJOVY 225 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
AJOVY 225 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voorgevulde spuit

Eén voorgevulde spuit bevat 225 mg fremanezumab.

Voorgevulde pen

Eén voorgevulde pen bevat 225 mg fremanezumab.

Fremanezumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat geproduceerd is in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen) met behulp van recombinant-DNA-technieken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

Heldere tot opaalachtige, kleurloze tot enigszins gele oplossing met een pH van 5,5 en een osmolaliteit van 320-420 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AJOVY is geïndiceerd voor de profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door een arts met ervaring in de diagnosticering en behandeling van migraine.

Dosering

Er zijn twee doseringsopties beschikbaar:

- 225 mg eenmaal per maand (maandelijkse dosering) of
- 675 mg eenmaal per drie maanden (driemaandelijkse dosering)

Wanneer van doseringsschema wordt gewisseld, dient de eerste dosis van het nieuwe schema te worden toegediend op de volgende geplande toedieningsdatum van het voorgaande schema.

Wanneer de behandeling met fremanezumab wordt gestart, kan gelijktijdige preventieve behandeling tegen migraine worden voortgezet, als de voorschrijver dat nodig acht (zie rubriek 5.1).

Binnen 3 maanden na het starten van de behandeling moet worden vastgesteld of de behandeling voordeel oplevert. Alle verdere beslissingen over het voortzetten van de behandeling dienen per individuele patiënt te worden genomen. Het wordt aanbevolen daarna regelmatig te evalueren of het nodig is de behandeling voort te zetten.

Gemiste dosis
Als een injectie met fremanezumab op de geplande dag wordt gemist, dient de toediening zo snel mogelijk te worden hervat met de geïndiceerde dosis en volgens het geïndiceerde doseringsschema. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend om een gemiste dosis in te halen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van fremanezumab bij patiënten ≥ 65 jaar. Gebaseerd op de resultaten van farmacokinetische populatieanalyse is er geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nier- of leverfunctiestoornissen
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van AJOVY bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik.

AJOVY is uitsluitend bedoeld voor subcutane injectie. AJOVY kan worden geïnjecteerd in gebieden van de buik, dij of bovenarm die niet gevoelig, rood of verhard zijn en waar geen bloeduitstortingen zijn. Bij meerdere injecties moeten de injectieplaatsen worden afgewisseld.

Patiënten mogen zichzelf injecteren nadat zij instructie in subcutane zelfinjectietechniek hebben gekregen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Zie voor verdere instructies voor de toediening rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Ernstige overgevoeligheidsreacties

Er zijn anafylactische reacties op fremanezumab gemeld met de frequentie zelden (zie rubriek 4.8). De meeste reacties traden op binnen 24 uur na toediening, hoewel enkele reacties vertraagd waren. Patiënten moeten worden gewaarschuwd over de symptomen die gepaard gaan met overgevoeligheidsreacties. Als een ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, start dan een passende behandeling en staak de behandeling met fremanezumab (zie rubriek 4.3).

Ernstige cardiovasculaire ziekten

Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire ziekten werden uitgesloten van klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1). Er zijn voor deze patiënten geen veiligheidsgegevens beschikbaar.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met AJOVY. Op basis van de kenmerken van fremanezumab worden geen farmacokinetische geneesmiddeleninteracties verwacht. Bovendien had gelijktijdig gebruik van behandelingen tegen acute migraine (met name analgetica, ergotaminen en triptanen) en preventieve geneesmiddelen tegen migraine tijdens de klinische onderzoeken geen invloed op de farmacokinetiek van fremanezumab.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van AJOVY bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van AJOVY te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fremanezumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is bekend dat gedurende de eerste dagen na de geboorte humaan IgG in de moedermelk wordt uitgescheiden, wat snel daarna afneemt tot lage concentraties; daarom kan een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, tijdens deze korte periode niet worden uitgesloten. Daarna kan het gebruik van fremanezumab tijdens de borstvoeding worden overwogen, alleen indien dit klinisch nodig is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij mensen. Beschikbare niet-klinische gegevens duiden niet op een effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

AJOVY heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal werden meer dan 2.500 patiënten (meer dan 1.900 patiëntjaren) in registratieonderzoeken behandeld met AJOVY. Meer dan 1.400 patiënten werden gedurende ten minste 12 maanden behandeld.

Vaak gemelde bijwerkingen waren lokale reacties op de injectieplaats (pijn [24%], induratie [17%], erytheem [16%] en pruritus [2%]).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen in klinische onderzoeken en postmarketingmeldingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA. Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentiegroepen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000). Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt aan de hand van de frequentie, met de meest voorkomende reacties als eerste.

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld in het klinische ontwikkelingsprogramma voor AJOVY (tabel 1).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	**Frequentie**	**Bijwerking**
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties, zoals huiduitslag, pruritus, urticaria en zwelling
	Zelden	Anafylactische reactie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pijn op de injectieplaats
		Induratie op de injectieplaats
		Erytheem op de injectieplaats
	Vaak	Pruritus op de injectieplaats
	Soms	Huiduitslag op de injectieplaats

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats
De meest frequent waargenomen lokale reacties op de injectieplaats waren pijn, induratie en erytheem. Alle lokale reacties op de injectieplaats waren tijdelijk en hoofdzakelijk licht tot matig ernstig van aard. Pijn, induratie en erytheem werden meestal direct na de injectie waargenomen, terwijl pruritus en huiduitslag binnen een mediane periode van respectievelijk 24 en 48 uur verschenen. Alle reacties op de injectieplaats herstelden, meestal binnen enkele uren of dagen. Reacties op de injectieplaats waren over het algemeen geen reden om het gebruik van het geneesmiddel te staken.

Ernstige overgevoeligheidsreacties
Er zijn anafylactische reacties gemeld met de frequentie zelden. Deze reacties traden meestal op binnen 24 uur na toediening, hoewel enkele reacties vertraagd waren.

Immunogeniciteit
In placebogecontroleerde onderzoeken ontwikkelde 0,4% van de patiënten (6 van de 1.701) die werden behandeld met fremanezumab antistoffen tegen het geneesmiddel (ADA, *anti-drug antibodies*). De antistofresponsen hadden een lage titer. Eén van deze 6 patiënten ontwikkelde neutraliserende antistoffen. Na 12 maanden behandeling werden bij 2,3% van de patiënten (43 van de 1.888) ADA gevonden, waarbij 0,95% van de patiënten neutraliserende antistoffen ontwikkelde. De ontwikkeling van ADA had geen invloed op de veiligheid en werkzaamheid van fremanezumab.

Melding van vermoedelijk bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn doses tot maximaal 2.000 mg intraveneus toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te bewaken ter controle op tekenen of symptomen van bijwerkingen en indien nodig gepaste symptomatische behandeling te geven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, calcitonine-gen-gerelateerd peptide (CGRP)-antagonisten. ATC-code: N02CD03.

Werkingsmechanisme

Fremanezumab is een gehumaniseerd monoklonaal IgG2Δa/kappa-antilichaam dat is afgeleid van een muriene precursor. Fremanezumab bindt selectief aan het calcitonine-gen-gerelateerd peptide (CGRP)-ligand en zorgt zo dat beide CGRP-isovormen (α- en β-CGRP) niet meer aan de CGRP-receptor kunnen binden. Het precieze werkingsmechanisme waardoor fremanezumab migraineaanvallen voorkomt, is niet bekend, maar men denkt dat preventie van migraine wordt verkregen doordat fremanezumab het trigeminale systeem moduleert. Het is aangetoond dat CGRP-gehaltes tijdens een migraineaanval significant stijgen en wanneer de hoofdpijn verdwijnt, terugkeren naar normale waarden.

Fremanezumab is zeer specifiek voor CGRP en bindt niet aan nauw verwante stoffen uit dezelfde familie (bijv. amyline, calcitonine, intermedine en adrenomedulline).

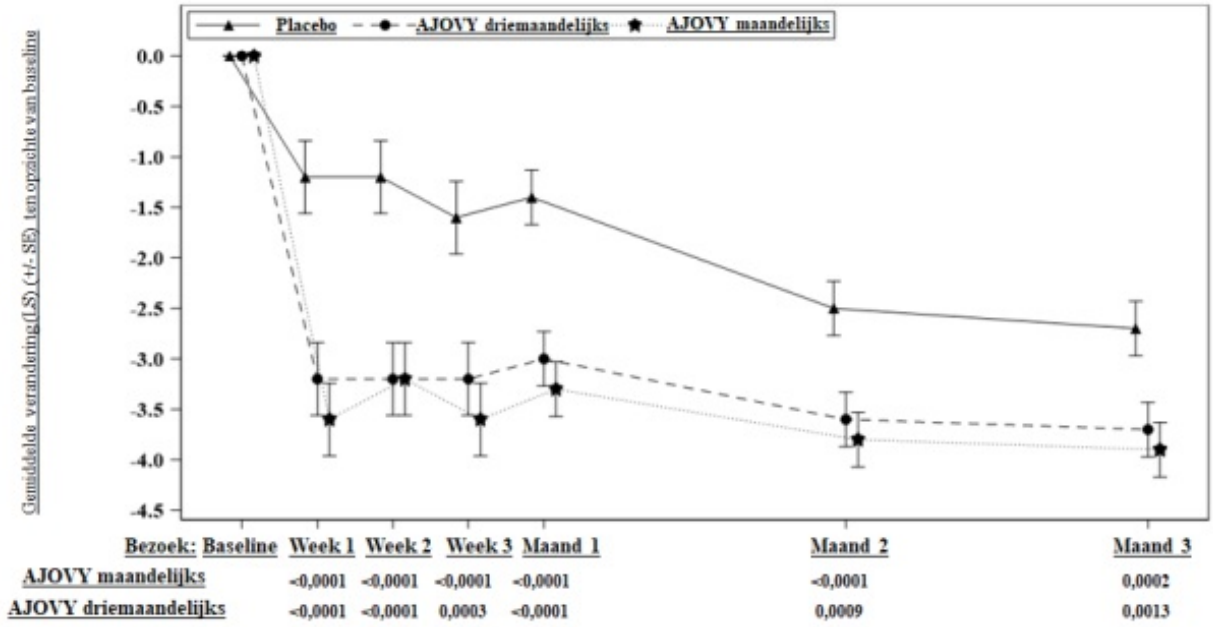
Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van fremanezumab werd vastgesteld in twee gerandomiseerde, 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken bij volwassen patiënten met episodische (Onderzoek 1) en chronische (Onderzoek 2) migraine. De patiënten die werden opgenomen in het onderzoek hadden een voorgeschiedenis van migraine (met en zonder aura) van ten minste 12 maanden, volgens de diagnostische criteria van de Internationale classificatie van hoofdpijnstoornissen (ICHD-III, *International Classification of Headache Disorders III*). Oudere patiënten (> 70 jaar), patiënten die op meer dan 4 dagen per maand opioïden of barbituraten gebruikten en patiënten met vooraf bestaand myocardinfarct, cerebrovasculair accident en trombo-embolische voorvallen, werden uitgesloten.

Onderzoek naar episodische migraine (Onderzoek 1)
De werkzaamheid van fremanezumab werd voor episodische migraine beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, 12 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek (Onderzoek 1). Volwassenen met een voorgeschiedenis van episodische migraine (minder dan 15 hoofdpijndagen per maand) werden in het onderzoek opgenomen. In totaal werden 875 patiënten (742 vrouwen, 133 mannen) gerandomiseerd naar één van drie groepen: 675 mg fremanezumab eenmaal per drie maanden (driemaandelijks, n=291), 225 mg fremanezumab eenmaal per maand (maandelijks, n=290), of maandelijkse toediening van placebo (n=294), toegediend via subcutane injectie. De demografische gegevens en de ziektekenmerken bij baseline werden in evenwicht gebracht en waren vergelijkbaar tussen de onderzoeksgroepen. De patiënten hadden een mediane leeftijd van 42 jaar (spreiding: 18 tot 70 jaar), 85% was vrouw, en 80% was blank. De gemiddelde migrainefrequentie bij baseline was ongeveer 9 migrainedagen per maand. Patiënten mochten tijdens het onderzoek behandelingen tegen acute hoofdpijn gebruiken. Een subgroep patiënten (21%) mocht ook gelijktijdig één vaak gebruikt preventief geneesmiddel gebruiken (bètablokkers, calciumkanaalblokker/benzocyclohepteen, antidepressiva, anticonvulsiva). Over het geheel genomen had 19% van de patiënten eerder topiramaat gebruikt. In totaal voltooiden 791 patiënten de dubbelblinde behandelperiode van 12 weken.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de gemiddelde verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal migrainedagen ten opzichte van baseline gedurende de behandelperiode van 12 weken. Belangrijke secundaire eindpunten waren het bereiken van een vermindering in het maandelijkse aantal migrainedagen van ten minste 50% ten opzichte van baseline (50%-responderpercentage), de gemiddelde verandering in de door de patiënt gerapporteerde MIDAS-score ten opzichte van baseline, en de verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal dagen waarop geneesmiddelen tegen acute hoofdpijn werden gebruikt ten opzichte van baseline. Zowel de maandelijkse als de driemaandelijkse doseringsschema's van fremanezumab toonden statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering ten opzichte van baseline, vergeleken met placebo, voor de belangrijke eindpunten (zie tabel 2). Het effect trad ook al in de eerste maand op en hield gedurende de gehele behandelperiode aan (zie afbeelding 1).

Afbeelding 1: Gemiddelde verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal migrainedagen ten opzichte van baseline voor Onderzoek 1



Gemiddelde bij baseline (maandelijkse gemiddelde aantal migrainedagen): placebo: 9,1; AJOVY driemaandelijks: 9,2; AJOVY maandelijks: 8,9.

Tabel 2: Belangrijke uitkomsten voor de werkzaamheid in Onderzoek 1 bij episodische migraine

Eindpunt voor de werkzaamheid	**Placebo** (n=290)	**Fremanezumab 675 mg driemaandelijks** (n=288)	**Fremanezumab 225 mg maandelijks** (n=287)
MMD Gemiddelde verandering[a] (95%-BI) VB (95%-BI)[b] Baseline (SD)	 -2,2 (-2,68; -1,71) - 9,1 (2,65)	 -3,4 (-3,94; -2,96) -1,2 (-1,74; -0,69) 9,2 (2,62)	 -3,7 (-4,15; -3,18) -1,4 (-1,96; -0,90) 8,9 (2,63)
P-waarde (vs. placebo)[a]	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*
MHD Gemiddelde verandering[a] (95%-BI) VB (95%-BI)[b] Baseline (SD)	 -1,5 (-1,88; -1,06) - 6,9 (3,13)	 -3,0 (-3,39; -2,55) -1,5 (-1,95; -1,02) 7,2 (3,14)	 -2,9 (-3,34; -2,51) -1,5 (-1,92; -0,99) 6,8 (2,90)
P-waarde (vs. placebo)[a]	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*
50%-responderpercentage MMD Percentage [%]	 27,9%	 44,4%	 47,7%
P-waarde (vs. placebo)	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*
75%-responderpercentage MMD Percentage [%]	 9,7%	 18,4%	 18,5%
P-waarde (vs. placebo)	-	*p=0,0025*	*p=0,0023*
MIDAS totaal Gemiddelde verandering[a] (95%-BI) Baseline (SD)	 -17,5 (-20,62; -14,47) 37,3 (27,75)	 -23,0 (-26,10; -19,82) 41,7 (33,09)	 -24,6 (-27,68; -21,45) 38 (33,30)
P-waarde (vs. placebo)[a]	-	*p=0,0023*	*p<0,0001*
MAHMD Gemiddelde verandering[a] (95%-BI) VB (95%-BI)[b] Baseline (SD)	 -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)	 -3,0 (-3,41; -2,56) -1,3 (-1,81; -0,86) 7,7 (3,37)
P-waarde (vs. placebo)[a]	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*

BI = betrouwbaarheidsinterval; MAHMD = maandelijkse acute-hoofdpijn-geneesmiddelen-dagen; MHD = maandelijkse hoofdpijndagen van ten minste matige ernst; MIDAS = *Migraine Disability Assessment* (beoordeling van invaliditeit door migraine); MMD = maandelijkse migrainedagen; SD = standaarddeviatie; VB = verschil tussen behandelingen

[a] De gemiddelde verandering en BI's zijn voor alle eindpunten gebaseerd op het ANCOVA-model, waarbij behandeling, geslacht, regio, en gebruik van preventieve geneesmiddelen bij baseline (ja/nee) als vaste effecten werden gerekend, en de bijbehorende waarde bij baseline en het aantal jaren sinds het ontstaan van migraine als covariaten.

[b] Het verschil tussen behandelingen is gebaseerd op de MMRM-analyse, waarbij behandeling, geslacht, regio, gebruik van preventieve geneesmiddelen bij baseline (ja/nee), maand, en behandelmaand als vaste effecten werden gerekend, en de bijbehorende waarde bij baseline en het aantal jaren sinds het ontstaan van migraine als covariaten.

Bij patiënten die gelijktijdig een ander preventief geneesmiddel tegen migraine gebruikten, bedroeg het waargenomen verschil tussen behandelingen voor de vermindering van maandelijkse migrainedagen (MMD) voor fremanezumab 675 mg driemaandelijks en placebo -1,8 dagen (95%-BI: -2,95; -0,55) en voor fremanezumab 225 mg maandelijks en placebo -2,0 dagen (95%-BI: -3,21; -0,86).

Bij patiënten die eerder topiramaat hadden gebruikt, bedroeg het waargenomen verschil tussen behandelingen voor de vermindering van maandelijkse migrainedagen (MMD) voor fremanezumab 675 mg driemaandelijks en placebo -2,3 dagen (95%-BI: -3,64; -1,00) en voor fremanezumab 225 mg maandelijks en placebo -2,4 dagen (95%-BI: -3,61; -1,13).

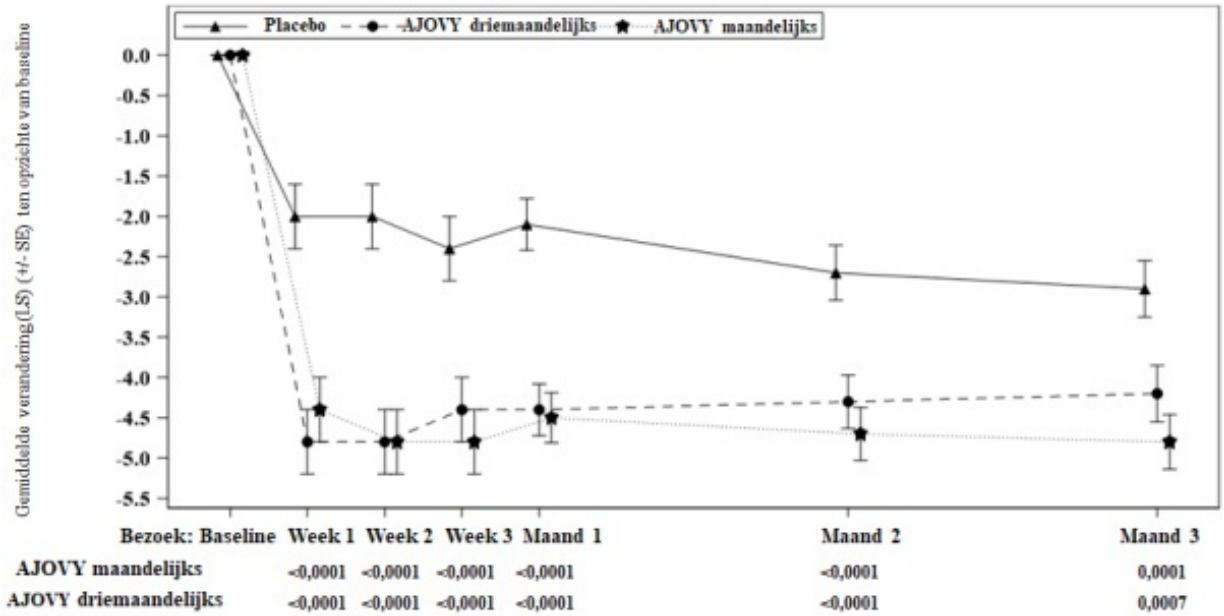
Onderzoek naar chronische migraine (Onderzoek 2)

Fremanezumab werd voor chronische migraine beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, 12 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek (Onderzoek 2). De onderzoekspopulatie bestond uit volwassenen met een voorgeschiedenis van chronische migraine (15 of meer hoofdpijndagen per maand). In totaal werden 1.130 patiënten (991 vrouwen, 139 mannen) gerandomiseerd naar één van drie groepen: een startdosis van 675 mg fremanezumab gevolgd door 225 mg fremanezumab eenmaal per maand (maandelijks, n=379), 675 mg fremanezumab eenmaal per drie maanden (driemaandelijks, n=376), of maandelijkse toediening van placebo (n=375), toegediend via subcutane injectie. De

demografische gegevens en de ziektekenmerken bij baseline werden in evenwicht gebracht en waren vergelijkbaar tussen de onderzoeksgroepen. De patiënten hadden een mediane leeftijd van 41 jaar (spreiding: 18 tot 70 jaar), 88% was vrouw, en 79% was blank. De gemiddelde hoofdpijnfrequentie bij baseline was ongeveer 21 hoofdpijndagen per maand (waarvan 13 hoofdpijndagen ten minste van matige ernst waren). Patiënten mochten tijdens het onderzoek behandelingen tegen acute hoofdpijn gebruiken. Een subgroep patiënten (21%) mocht ook gelijktijdig één vaak gebruikt preventief geneesmiddel gebruiken (bètablokkers, calciumkanaalblokker/benzocyclohepteen, antidepressiva, anticonvulsiva). Over het geheel genomen had 30% van de patiënten eerder topiramaat en 15% onabotulinetoxine A gebruikt. In totaal voltooiden 1.034 patiënten de 12 weken durende, dubbelblinde behandelperiode.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de gemiddelde verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal hoofdpijndagen van ten minste matige ernst ten opzichte van baseline, gedurende de behandelperiode van 12 weken. Belangrijke secundaire eindpunten waren het bereiken van een vermindering in het maandelijkse aantal hoofdpijndagen van ten minste matige ernst, van ten minste 50% ten opzichte van baseline (50%-responderpercentage), de gemiddelde verandering in de door de patiënt gerapporteerde HIT-6-score ten opzichte van baseline, en de verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal dagen waarop een geneesmiddel tegen acute hoofdpijn werd gebruikt, ten opzichte van baseline. Zowel de maandelijkse als de driemaandelijkse doseringsschema's van fremanezumab toonden statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering ten opzichte van baseline, vergeleken met placebo, voor de belangrijke eindpunten (zie tabel 3). Het effect trad ook al in de eerste maand op en hield gedurende de gehele behandelperiode aan (zie afbeelding 2).

Afbeelding 2: Gemiddelde verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal hoofdpijndagen van ten minste matige ernst ten opzichte van baseline voor Onderzoek 2



Gemiddelde bij baseline (maandelijkse gemiddelde aantal hoofdpijndagen ven ten minste matige ernst): placebo: 13,3; AJOVY driemaandelijks: 13,2; AJOVY maandelijks: 12,8.

Tabel 3: Belangrijke uitkomsten voor de werkzaamheid in Onderzoek 2 bij chronische migraine

Eindpunt voor de werkzaamheid	**Placebo** (n=371)	**Fremanezumab 675 mg driemaandelijks** (n=375)	**Fremanezumab 225 mg maandelijks met een startdosis van 675 mg** (n=375)
MHD Gemiddelde verandering[a] (95%-BI) VB (95%-BI)[b] Baseline (SD)	 -2,5 (-3,06; -1,85) - 13,3 (5,80)	 -4,3 (-4,87; -3,66) -1,8 (-2,45; -1,13) 13,2 (5,45)	 -4,6 (-5,16; -3,97) -2,1 (-2,77; -1,46) 12,8 (5,79)
P-waarde (vs. placebo)[a]	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*
MMD Gemiddelde verandering[a] (95%-BI) VB (95%-BI)[b] Baseline (SD)	 -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)	 -5,0 (-5,70; -4,33) -1,9 (-2,61; -1,09) 16,0 (5,20)
P-waarde (vs. placebo)[a]	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*
50%-responderpercentage MHD Percentage [%]	 18,1%	 37,6%	 40,8%
P-waarde (vs. placebo)	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*
75%-responderpercentage MHD Percentage [%]	 7,0%	 14,7%	 15,2%
P-waarde (vs. placebo)	-	*p=0,0008*	*p=0,0003*
HIT-6-totaal Gemiddelde verandering[a] (95%-BI) Baseline (SD)	 -4,5 (-5,38; -3,60) 64,1 (4,79)	 -6,4 (-7,31; -5,52) 64,3 (4,75)	 -6,7 (-7,71; -5,97) 64,6 (4,43)
P-waarde (vs. placebo)[a]	-	*p=0,0001*	*p<0,0001*
MAHMD Gemiddelde verandering[a] (95%-BI) VB (95%-BI)[b] Baseline (SD)	 -1,9 (-2,48; -1,28) - 13,0 (6,89)	 -3,7 (-4,25; -3,06) -1,7 (-2,40; -1,09) 13,1 (6,79)	 -4,2 (-4,79; -3,61) -2,3 (-2,95; -1,64) 13,1 (7,22)
P-waarde (vs. placebo)[a]	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*

BI = betrouwbaarheidsinterval; HIT-6 = hoofdpijn-impact-test; MAHMD = maandelijkse acute-hoofdpijn-medicatie-dagen; MHD = maandelijkse hoofdpijndagen van ten minste matige ernst; MMD = maandelijkse migrainedagen; SD = standaarddeviatie; VB = verschil tussen behandelingen
[a] De gemiddelde verandering en BI's zijn voor alle eindpunten gebaseerd op het ANCOVA-model, waarbij behandeling, geslacht, regio, en gebruik van preventieve geneesmiddelen bij baseline (ja/nee) als vaste effecten werden gerekend, en de bijbehorende waarde bij baseline en het aantal jaren sinds het ontstaan van migraine als covariaten.
[b] Het verschil in behandelingen is gebaseerd op de MMRM-analyse, waarbij behandeling, geslacht, regio, gebruik van preventieve geneesmiddelen bij baseline (ja/nee), maand, en behandelmaand als vaste effecten werden gerekend, en de bijbehorende waarde bij baseline en het aantal jaren sinds het ontstaan van migraine als covariaten.

Bij patiënten die gelijktijdig een ander preventief geneesmiddel tegen migraine gebruikten, bedroeg het waargenomen verschil tussen behandelingen voor de vermindering van maandelijkse hoofdpijndagen (MHD) van ten minste matige ernst voor fremanezumab 675 mg driemaandelijks en placebo -1,3 dagen (95%-BI: -2,66; 0,03) en voor fremanezumab 225 mg maandelijks met een startdosis van 675 mg en placebo -2,0 dagen (95%-BI: -3,27; -0,67).

Bij patiënten die eerder topiramaat hadden gebruikt, bedroeg het waargenomen verschil tussen behandelingen voor de vermindering van maandelijkse hoofdpijndagen (MHD) van ten minste matige ernst voor fremanezumab 675 mg driemaandelijks en placebo -2,7 dagen (95%-BI: -3,88; -1,51) en voor fremanezumab 225 mg maandelijks met een startdosis van 675 mg en placebo -2,9 dagen (95%-BI: -4,10; -1,78). Bij patiënten die eerder onabotulinetoxine A hadden gebruikt, bedroeg het waargenomen verschil tussen behandelingen voor de vermindering van maandelijkse hoofdpijndagen (MHD) van ten minste matige ernst voor fremanezumab 675 mg driemaandelijks en placebo -1,3 dagen (95%-BI: -3,01; -0,37) en voor fremanezumab 225 mg maandelijks met een startdosis van 675 mg en placebo -2,0 dagen (95%-BI: -3,84; -0,22).

Ongeveer 52% van de patiënten in het onderzoek gebruikte een overmatige hoeveelheid medicijnen tegen acute hoofdpijn. Het waargenomen

verschil tussen behandelingen voor de vermindering van maandelijkse hoofdpijndagen (MHD) van ten minste matige ernst voor fremanezumab 675 mg driemaandelijks en placebo bij deze patiënten bedroeg -2,2 dagen (95%-BI: -3,14; -1,22) en voor fremanezumab 225 mg maandelijks met een startdosis van 675 mg en placebo -2,7 dagen (95%-BI: -3,71; -1,78).

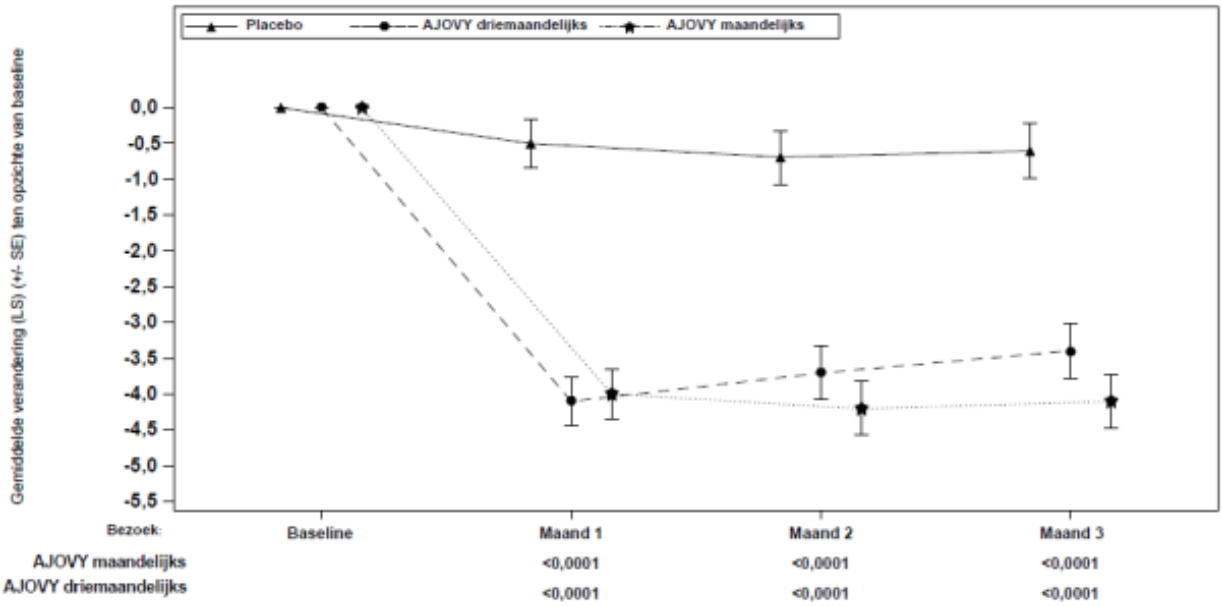
Langetermijnonderzoek (Onderzoek 3)
Bij alle patiënten met episodische of chronische migraine hield de werkzaamheid nog eens maximaal 12 maanden aan in het langetermijnonderzoek (Onderzoek 3), waarin de patiënten 225 mg fremanezumab maandelijks of 675 mg driemaandelijks kregen. 79% van de patiënten voltooide de 12 maanden durende behandelperiode van Onderzoek 3. Wanneer de gegevens van de twee doseringsschema's werden samengevoegd, werd na 15 maanden een vermindering met 6,6 maandelijkse migrainedagen waargenomen ten opzichte van de baselinewaarden van Onderzoek 1 en Onderzoek 2. 61% van de patiënten die Onderzoek 3 voltooiden, bereikte in de laatste maand van het onderzoek een 50%-respons. Er werd gedurende de gecombineerde behandelperiode van 15 maanden geen veiligheidssignaal waargenomen.

Intrinsieke en extrinsieke factoren
De werkzaamheid en veiligheid van fremanezumab werden aangetoond ongeacht leeftijd, geslacht, ras, gelijktijdig gebruik van preventieve geneesmiddelen (bètablokkers, calciumkanaalblokker/benzocyclohepteen, antidepressiva, anticonvulsiva), gebruik van topiramaat of onabotulinetoxine A tegen migraine in het verleden, en overmatig gebruik van medicatie tegen acute hoofdpijn.
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van fremanezumab bij patiënten ≥ 65 jaar (2% van de patiënten).

Moeilijk te behandelen migraine
De werkzaamheid en veiligheid van fremanezumab bij in totaal 838 patiënten met episodische en chronische migraine en gedocumenteerde ontoereikende respons op twee tot vier klassen van voorafgaande preventieve geneesmiddelen tegen migraine zijn beoordeeld in een gerandomiseerd onderzoek (Onderzoek 4) dat bestond uit een 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelperiode, gevolgd door een 12 weken durende, *open-label* periode.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de gemiddelde verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal migrainedagen ten opzichte van baseline gedurende de dubbelblinde behandelperiode van 12 weken. Belangrijke secundaire eindpunten waren het bereiken van een vermindering in het maandelijkse aantal migrainedagen van ten minste 50% ten opzichte van baseline, de gemiddelde verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal hoofdpijndagen van ten minste matige ernst ten opzichte van baseline, en de verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal dagen waarop geneesmiddelen tegen acute hoofdpijn werden gebruikt ten opzichte van baseline. Zowel de maandelijkse als de driemaandelijkse doseringsschema's van fremanezumab toonden statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering ten opzichte van baseline, vergeleken met placebo, voor de belangrijke eindpunten. De resultaten van Onderzoek 4 zijn dus consistent met de belangrijkste bevindingen van de voorgaande werkzaamheidsonderzoeken en tonen bovendien werkzaamheid bij moeilijk te behandelen migraine aan, waaronder gemiddelde vermindering in het maandelijkse aantal migrainedagen (MMD) van -3,7 (95%-BI: -4,38, -3,05) bij fremanezumab driemaandelijks en -4,1 (95%-BI: -4,73, -3,41) bij fremanezumab maandelijks vergeleken met -0,6 (95%-BI: -1,25, 0,07) bij met placebo behandelde patiënten. Gedurende de behandelperiode van 12 weken bereikte 34% van de patiënten die driemaandelijks met fremanezumab werden behandeld en 34% van de patiënten die maandelijks met fremanezumab werden behandeld, een vermindering in MMD van ten minste 50%, vergeleken met 9% van de met placebo behandelde patiënten (p<0,0001). Het effect trad ook al in de eerste maand op en hield gedurende de gehele behandelperiode aan (zie afbeelding 3). Er werd gedurende de behandelperiode van 6 maanden geen veiligheidssignaal waargenomen.

Afbeelding 3: Gemiddelde verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal migrainedagen ten opzichte van baseline voor Onderzoek 4



Gemiddelde bij baseline (maandelijkse gemiddelde aantal migrainedagen): placebo: 14,4; AJOVY driemaandelijks: 14,1; AJOVY maandelijks: 14,1.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met AJOVY in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van migrainehoofdpijn (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na enkelvoudige subcutane toedieningen van 225 mg en 675 mg fremanezumab was de mediane tijd tot maximumconcentraties (t_{max}) bij gezonde proefpersonen 5 tot 7 dagen. De absolute biologische beschikbaarheid van fremanezumab na subcutane toediening van 225 mg en 900 mg bij gezonde proefpersonen was 55% (±SD van 23%) tot 66% (±SD van 26%). Op basis van farmacokinetische populatieanalyse werd dosisevenredigheid waargenomen tussen 225 mg en 675 mg. Steady state werd bij doseringsschema's van 225 mg maandelijks en 675 mg driemaandelijks na ongeveer 168 dagen (ongeveer 6 maanden) bereikt. De mediane accumulatieratio, gebaseerd op doseringsschema's met maandelijkse en driemaandelijkse toediening, is respectievelijk ongeveer 2,4 en 1,2.

Distributie

Aangenomen dat de van een model afgeleide geschatte biologische beschikbaarheid van 66% (±SD van 26%) standhoudt voor de patiëntenpopulatie, bedroeg het distributievolume voor een typische patiënt 3,6 l (35,1% CV) na subcutane toediening van 225 mg, 675 mg en 900 mg fremanezumab.

Biotransformatie

Net als bij andere monoklonale antilichamen wordt aangenomen dat fremanezumab door enzymatische proteolyse wordt afgebroken tot korte peptiden en aminozuren.

Eliminatie

Aangenomen dat de van een model afgeleide geschatte biologische beschikbaarheid van 66% (±SD van 26%) standhoudt voor de patiëntenpopulatie, bedroeg de centrale klaring voor een typische patiënt 0,09 l/dag (23,4% CV) na subcutane toediening van 225 mg, 675 mg en 900 mg fremanezumab. De gevormde korte peptiden en aminozuren kunnen in het lichaam opnieuw worden gebruikt voor *de novo* synthese van eiwitten, of ze worden via de nieren uitgescheiden. Fremanezumab heeft een geschatte halfwaardetijd van 30 dagen.

Speciale patiëntgroepen

Er werd een farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd met gegevens van 2.546 proefpersonen, waarin werd gekeken naar leeftijd, ras, geslacht en gewicht. In het laagste kwartiel voor lichaamsgewicht (43,5 tot 60,5 kg) wordt een tweemaal zo hoge blootstelling verwacht als in het hoogste kwartiel voor lichaamsgewicht (84,4 tot 131,8 kg). Lichaamsgewicht had echter geen waargenomen effect op de klinische werkzaamheid, gebaseerd op de blootstelling-responsanalyses met patiënten met episodische of chronische migraine. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor fremanezumab. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de relatie tussen de blootstelling en de werkzaamheid bij proefpersonen met een lichaamsgewicht > 132 kg.

Nier- of leverfunctiestoornissen
Omdat van monoklonale antilichamen niet bekend is dat ze via de nieren uitgescheiden worden of in de lever gemetaboliseerd worden, is het niet te verwachten dat nier- en leverfunctiestoornissen invloed hebben op de farmacokinetiek van fremanezumab. Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) zijn niet onderzocht. Farmacokinetische populatieanalyse van geïntegreerde gegevens van de klinische onderzoeken met AJOVY hebben geen verschil in de farmacokinetiek van fremanezumab aan het licht gebracht tussen patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis en mensen met een normale nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Aangezien fremanezumab een monoklonaal antilichaam is, is er geen onderzoek naar genotoxiciteit of carcinogeniteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
Sucrose
Dinatrium-ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA)-dihydraat
Polysorbaat 80 (E 433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit

3 jaar

Voorgevulde pen

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit(en) of voorgevulde pen(nen) in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
AJOVY mag maximaal 7 dagen buiten de koelkast bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 30 °C. AJOVY moet worden afgevoerd wanneer het langer dan 7 dagen uit de koelkast is geweest.
Plaats AJOVY als het eenmaal op kamertemperatuur bewaard is geweest, niet terug in de koelkast.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit

1,5 ml oplossing in een type I-glazen spuit van 2,25 ml met een plunjerstop (broombutylrubber) en naald.

Verpakkingsgrootten van 1 of 3 voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Voorgevulde pen

Een voorgevulde pen bevat 1,5 ml oplossing in een type I-glazen spuit van 2,25 ml met een plunjerstop (broombutylrubber) en naald.

Verpakkingsgrootten van 1 of 3 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik

De gedetailleerde instructies voor het gebruik die aan het eind van de bijsluiter worden gegeven, moeten zorgvuldig stap voor stap worden gevolgd.
De voorgevulde spuit en de voorgevulde pen zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.
AJOVY mag niet worden gebruikt als de oplossing troebel of verkleurd is of als hij deeltjes bevat.
AJOVY mag niet worden gebruikt als de oplossing bevroren is geweest.
De voorgevulde spuit en de voorgevulde pen mogen niet worden geschud.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Voorgevulde spuit

EU/1/19/1358/001 – 1 voorgevulde spuit
EU/1/19/1358/002 – 3 voorgevulde spuiten

Voorgevulde pen

EU/1/19/1358/003 – 1 voorgevulde pen
EU/1/19/1358/004 – 3 voorgevulde pennen

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2019
Datum van laatste verlenging: 6 november 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2025.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.