ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Аджови**

**Регистрационный номер:** ЛП-006070

**Торговое наименование препарата:** Аджови

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** фреманезумаб

**Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения

**Состав:**

1 мл содержит: *действующее вещество* фреманезумаб 150 мг; *вспомогательные вещества:* L-гистидин 0,543 мг, L-гистидин гидрохлорид моногидрат 2,620 мг, сахароза 66 мг, динатрия эдетат дигидрат 0,136 мг, полисорбат 80 0,02 % м/о, вода для инъекций до 1 мл.

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа:** антагонисты кальцитонин-ген родственного пептида.

**Код АТХ:** N02CD03

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Фреманезумаб – полностью гуманизированное моноклональное антитело класса IgG2Δα/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).

Эффективность предупреждения приступов эпизодической или хронической мигрени фреманезумаба 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, больные с инфарктом миокарда, цереброваскулярными и тромбоэмболическими 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 изменениеа (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)б | - | -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 р (сравнение с плацебо)а* | *-* | *p<0,0001* | *p<0,0001* |
| **Ежемесячное количество дней с головной болью не менее чем средней степени тяжести** |
| Среднее изменениеа (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 р (сравнение с плацебо)а* | *-* | *p<0,0001* | *p<0,0001* |
| **Частота уменьшения ежемесячного количества дней с мигренью на 50%** |
| Частота (%) | 27,9% | 44,4% | 47,7% |
| *Значение р (сравнение с плацебо)а* | *-* | *p<0,0001* | *p<0,0001* |
| **Частота уменьшения ежемесячного количества дней с мигренью на 75%** |
| Частота (%) | 9,7% | 18,4% | 18,5% |
| *Значение р (сравнение с плацебо)а* | *-* | *p=0,0025* | *p=0,0023* |
| **Суммарная оценка по шкале MIDAS** |
| Среднее изменениеа (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 р (сравнение с плацебо)а* | - | *p=0,0023* | *p<0,0001* |
| **Ежемесячное количество дней, когда принимались лекарственные средства для купирования головной боли** |
| Среднее изменениеа (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 р (сравнение с плацебо)а* | *-* | *p<0,0001* | *p<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 HIT-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 1 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 изменениеа (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)б | - | -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 р (сравнение с плацебо)а* | *-* | *p<0,0001* | *p<0,0001* |
| **Ежемесячное количество дней с приступами мигрени** |
| Среднее изменениеа (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)б | - | -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 р (сравнение с плацебо)а* | *-* | *p<0,0001* | *p<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 р (сравнение с плацебо)а* | *-* | *p<0,0001* | *p<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 р (сравнение с плацебо)а* | *-* | *p=0,0008* | *p=0,0003* |
| **Суммарная оценка по шкале HIT-6** |
| Среднее изменениеа (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 р (сравнение с плацебо)а* | - | *p=0,0001* | *p<0,0001* |
| **Ежемесячное количество дней, когда принимались лекарственные средства для купирования головной боли** |
| Среднее изменениеа (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)б | - | -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 р (сравнение с плацебо)а* | *-* | *p<0,0001* | *p<0,0001* |

ДИ – доверительный интервал; HIT-6 – шкала оценки влияния головной боли на повседневную активность; 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 (в годах).

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 (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 острой 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 головной болью 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.

*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.

***Фармакокинетика***

*Всасывание.* После однократного подкожного введения в дозе 225 мг и 675 мг медиана времени достижения максимальной концентрации (Tmax) 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.

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

*Выведение.* Общий клиренс фреманезумаба составляет около 0,09 л/сут, период полувыведения (Т½) – 30 дней. Образующиеся в ходе метаболизма низкомолекулярные пептиды и аминокислоты участвуют в *de novo* синтезе белков либо выводятся через почки.

*Особые популяции*

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.

*Пациенты с нарушениями функции печени или почек*

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 (см. раздел «Способ применения и дозы»). Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью не участвовали в клинических исследованиях фреманезумаба.

**Показания для применения**

Профилактическое лечение мигрени у взрослых, имеющих 4 и более дней с мигренью в месяц.

**Противопоказания для применения**

* Повышенная чувствительность к действующему веществу, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.
* Возраст до 18 лет.

***С осторожностью*:**

Пациенты с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями (см. раздел «Особые указания»).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

***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.

***Период грудного вскармливания***

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 исcледований терапия препаратом Аджови не предполагает отрицательного воздействия на фертильность.

**Способ применения и дозы**

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

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

Доступны два режима дозирования:

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

или

1. **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.

Решение о длительности курса лечения принимает лечащий врач.

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 поченой или печеночной недостаточностью коррекции дозы препарата не требуется.

*Дети*

Препарат не рекомендован к применению у пациентов до 18 лет, поскольку безопасность и эффективность препарата Аджови у данной группы пациентов не установлены.

*Способ применения*

Препарат вводится подкожно.

Внутривенная или внутримышечная инъекции недопустимы.

Препарат Аджови применяют подкожно в области живота, бедра или плеча. Следует менять места инъекций при многократном назначении 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 инструкцией по медицинскому применению и следовать ей при каждом использовании препарата Аджови.

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

**Побочное действие**

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 (НР) относились местные реакции в месте инъекции [боль (24%), уплотнение (17%), эритема (16%) и зуд (2%)].

Описанные в клинических и пост-маркетинговых исследованиях НР перечислены в соответствии с системно-органным классом Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA). НР систематизированы в соответствии с Классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (невозможно определить исходя из доступных данных).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системно-органный класс MedDRA** | **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | нечасто | реакции гиперчувствительности, такие как сыпь, зуд, крапивница и отеки |
| редко | анафилактические реакции |
| *Общие расстройства и нарушения в месте введения* | очень часто | боль, уплотнение, эритема  |
| часто | зуд |
| нечасто | сыпь |

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 зуд и 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.

*Серьёзные 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.

**Передозировка**

Максимальная доза препарата в ходе клинических исследований составила 2000 мг при внутривенном введении. Развитие нежелательных реакций и дозолимитирующей токсичности не наблюдалось. В случае передозировки пациенту рекомендуется находиться под наблюдением врача с целью обнаружения возможных нежелательных реакций. При необходимости проводить симптоматическое лечение.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Формальных 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.

**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, 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.

*Хранение*

Препарат Аджови следует хранить в холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света. При необходимости препарат Аджови допускается хранить при комнатной температуре от 20 °С до 25 °С 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.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Препарат Аджови не влияет на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами. В случае развития побочного действия следует соблюдать осторожность.

**Форма выпуска**

Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл.

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

**Условия хранения**

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения**

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

**Производитель**

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ,

Мосвизен 2, 88214 Равенсбург, Германия

**Упаковщик**

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ,

Мосвизен 2, 88214 Равенсбург, Германия

*или*

Меркле ГмбХ,

Людвиг-Меркле-Штрассе 3, 89143 Блаубойрен, Германия

**Выпускающий контроль качества**

Меркле ГмбХ,

Граф-Арко-Штрассе 3, 89079 Ульм, Германия

**Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: [www.teva.ru](http://www.teva.ru)

**Указания по применению препарата Аджови**

***Инструкция по применению препарата Аджови, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, 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 инструкцию по медицинскому применению 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**.



**Шаг 1** **Подготовка к проведению подкожной инъекции**

1. **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,
* 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**

1. **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, шприц или предварительно заполненный шприц вместе с бытовым мусором. Спросите у врача или провизора, 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 вести 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, 150 мг/мл, 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 инструкцию по медицинскому применению 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.**

*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,
* 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 автоинжектора **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, автоинжектор или предварительно заполненный автоинжектор вместе с бытовым мусором. Спросите у врача или провизора, 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 вести 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:**

****