

AJOVY

(fremanezumabe)

Teva Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável

Bula do Profissional de Saúde

AJOVY®
fremanezumabe
225 mg/1,5mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 225 mg/1,5mL

AJOVY® (fremanezumabe) é apresentado em embalagem contendo 1 ou 3 seringas preenchidas.

USO SUBCUTÂNEO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de 1,5 mL de AJOVY® (fremanezumabe) contém:

fremanezumabe225 mg

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, edetato dissódico, polissorbato 80, água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AJOVY® (fremanezumabe) é indicado para o tratamento preventivo de enxaqueca em adultos com pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica e segurança

A eficácia de fremanezumabe foi avaliada em dois estudos fase III randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados em pacientes adultos com enxaqueca episódica (Estudo 1) e crônica (Estudo 2). Os pacientes incluídos tinham uma história de enxaqueca de pelo menos 12 meses (com e sem aura) de acordo com os critérios diagnósticos da Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-III). Pacientes idosos (>70 anos), pacientes que utilizam opioides ou barbitúricos durante mais de 4 dias por mês e pacientes com infarto do miocárdio preexistente, acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos foram excluídos.

Estudo em enxaqueca episódica (Estudo 1)

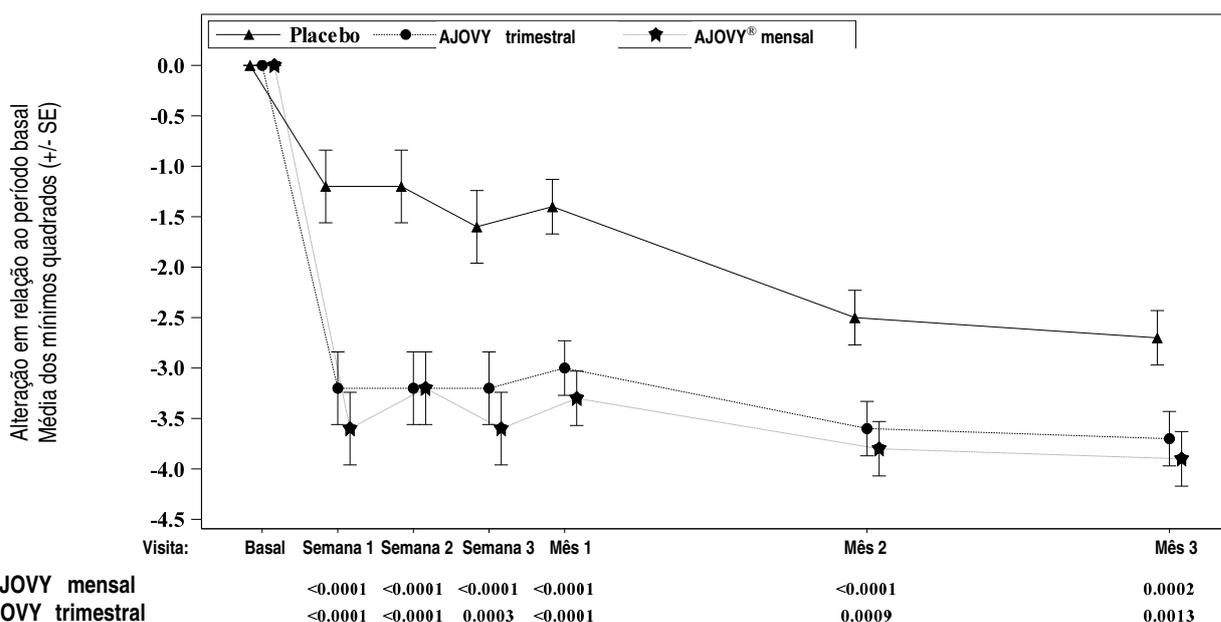
A eficácia de fremanezumabe foi avaliada na enxaqueca episódica em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de 12 semanas (Estudo 1). Adultos com história de enxaqueca episódica (entre 6 e 14 dias de cefaleia por mês) foram incluídos no estudo. No total, 875 pacientes (742 do sexo feminino, 133 do masculino) foram randomizados para um de três braços: fremanezumabe 675 mg a cada três meses (trimestral, n=291), fremanezumabe 225 mg uma vez por mês (mensal, n=290) ou administração mensal de placebo (n=294), fornecidos por injeção subcutânea. As características demográficas e basais da doença estavam equilibradas e eram comparáveis entre os braços do estudo. A mediana da idade dos pacientes era 42 anos (variação: 18 a 70 anos), 85% eram do sexo feminino e 80% eram brancos. A frequência média de enxaqueca no período basal era aproximadamente 9 dias com enxaqueca por mês. Os pacientes podiam fazer uso de tratamentos agudos para cefaleia durante o estudo. Um subgrupo de pacientes (21%) também podia utilizar um medicamento preventivo, concomitante de uso comum (betabloqueadores; bloqueador dos canais de cálcio/benzociclohepteno, antidepressivos, anticonvulsivantes). No geral, 19% dos pacientes haviam utilizado topiramato anteriormente. No total, 791 pacientes completaram o período de tratamento duplo-cego de 12 semanas.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração média, em relação ao período basal, no número médio mensal de dias com enxaqueca durante o período de tratamento de 12 semanas. Os principais desfechos secundários foram redução de pelo menos 50%, em relação ao período basal, nos dias com enxaqueca por mês (taxa de resposta de 50%), alteração média, em relação ao período basal, na pontuação MIDAS relatada pelo paciente e alteração, em relação ao período basal, no número médio de dias de utilização de medicamento agudos para cefaleia por mês. Os dois esquemas de administração, mensal e trimestral, demonstraram melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa em relação ao período basal, quando comparados a placebo, para desfechos principais (vide Tabela 2). O efeito também ocorreu já no primeiro mês e manteve-se ao longo do período de tratamento (vide Figura 1).

Figura 1: Alteração média, em relação ao período basal, no número médio de dias com enxaqueca por mês para o Estudo 1

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779



Média no período basal (número médio mensal de dias com enxaqueca): Placebo: 9,1; AJOVY® Trimestral: 9,2; AJOVY® Mensal: 8,9.

Tabela 2: Principais resultados de eficácia no Estudo 1 em enxaqueca episódica

Desfecho de eficácia	Placebo (n=290)	Fremanezumabe 675 mg trimestral (n=288)	Fremanezumabe 225 mg mensal (n=287)
Dias mensais com enxaqueca			
Alteração média ^a	-2,2 (-2,68, -1,71)*	-3,4 (-3,94, -2,96)*	-3,7 (-4,15, -3,18)*
Diferença de tratamento	-	-1,2 (-1,74, -0,69)	-1,4 (-1,96, -0,90)
Basal (DP)	9,1 (2,65)*	9,2 (2,62)*	8,9 (2,63)*
Valor P (vs. placebo) ^a	-	p<0,0001	p<0,0001
Dias mensais com cefaleia de gravidade pelo menos moderada			
Alteração média ^a	-1,5 (-1,88, -1,06)*	-3,0 (-3,39, -2,55)*	-2,9 (-3,34, -2,51)*
Diferença de tratamento	-	-1,5 (-1,95, -1,02)	-1,5 (-1,92, -0,99)
Basal (DP)	6,9 (3,13)*	7,2 (3,14)*	6,8 (2,90)*
Valor P (vs. placebo) ^a	-	p<0,0001	p<0,0001
Taxa de resposta de 50% Dias mensais com enxaqueca			
Porcentagem [%]	27,9%	44,4%	47,7%
Valor P (vs. placebo)	-	p<0,0001	p<0,0001
Taxa de resposta de 75% Dias mensais com enxaqueca			
Porcentagem [%]	9,7%	18,4%	18,5%
Valor P (vs. placebo)	-	p=0,0025	p=0,0023
Avaliação da Incapacidade causada pela Enxaqueca total (MIDAS)			
Alteração média ^a	-17,5 (-20,62, -14,47)*	-23,0 (-26,10, -19,82)*	-24,6 (-27,68, -21,45)*
Basal (DP)	37,3 (27,75)*	41,7 (33,09)*	38 (33,30)*
Valor P (vs. placebo) ^a	-	p=0,0023	p<0,0001

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779

Dias mensais de medicação aguda para cefaleia			
Alteração média ^a	-1,6 (-2,04, -1,20)*	-2,9 (-3,34, -2,48)*	-3,0 (-3,41, -2,56)*
Diferença de tratamento	-	-1,3 (-1,73, -0,78)	-1,3 (-1,81, -0,86)
Basal (DP)	7,7 (3,60)*	7,7 (3,70)*	7,7 (3,37)*
Valor P (vs. placebo) ^b	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

*O intervalo de confiança utilizado para as análises foi de 95%.

MIDAS = Avaliação da Incapacidade por Enxaqueca; DP = desvio padrão.

^a Para todos os desfechos, a alteração média e os CIs são baseados no modelo ANCOVA, que incluiu tratamento, sexo, região e uso de medicação preventiva no período basal (sim/não), como efeitos fixos, e o valor basal correspondente e anos desde o aparecimento de enxaqueca como covariáveis.

^b A diferença entre tratamentos é baseada na análise MMRM com tratamento, sexo, região e uso de medicação preventiva no período basal (sim/não), mês e mês do tratamento, como efeitos fixos, e o valor basal correspondente e anos desde o aparecimento de enxaqueca como covariáveis.

Em pacientes em uso de outro medicamento preventivo concomitante para enxaqueca, a diferença de tratamento para a redução dos dias mensais com enxaqueca observada entre fremanezumabe 675 mg trimestral e placebo foi -1,8 dias (IC 95%: -2,95; -0,55) e entre fremanezumabe 225 mg mensal e placebo, -2,0 dias (IC 95%: -3,21; -0,86).

Em pacientes que haviam utilizado topiramato anteriormente, a diferença de tratamento para a redução dos dias mensais com enxaqueca observada entre fremanezumabe 675 mg trimestral e placebo foi -2,3 dias (IC 95%: -3,64; -1,00) e entre fremanezumabe 225 mg mensal e placebo, -2,4 dias (IC 95%: 3,61; -1,13).

Estudo em enxaqueca crônica (Estudo 2)

O fremanezumabe foi avaliado para enxaqueca crônica em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de 12 semanas (Estudo 2). A população do estudo incluía adultos com história de enxaqueca crônica (15 dias ou mais com cefaleia por mês). No total, 1.130 pacientes (991 do sexo feminino, 139 do masculino) foram randomizados para um de três braços: dose inicial de 675 mg de fremanezumabe seguida por fremanezumabe 225 mg uma vez por mês (mensa, n=379), fremanezumabe 675 mg a cada três meses (trimestral, n=376) ou a administração mensal de placebo (n=375), aplicados por injeção subcutânea. As características demográficas e basais da doença estavam equilibradas e eram comparáveis entre os braços do estudo. A mediana da idade dos pacientes era 41 anos (variação: 18 a 70 anos), 88% eram do sexo feminino e 79% eram brancos. A frequência média de cefaleia no período basal era, aproximadamente, 21 dias com cefaleia por mês (dos quais 13 dias com cefaleia eram de gravidade no mínimo moderada). Os pacientes podiam usar tratamentos agudos para cefaleia durante o estudo. Um subgrupo de pacientes (21%) também podia utilizar medicamento preventivo, concomitante de uso comum (betabloqueadores; bloqueador dos canais de cálcio/benzociclohepteno, antidepressivos, anticonvulsivantes). No geral, 30% dos pacientes haviam utilizado topiramato anteriormente e 15%, toxina onabotulínica do tipo A. No total, 1.034 pacientes completaram o período de tratamento duplo-cego de 12 semanas.

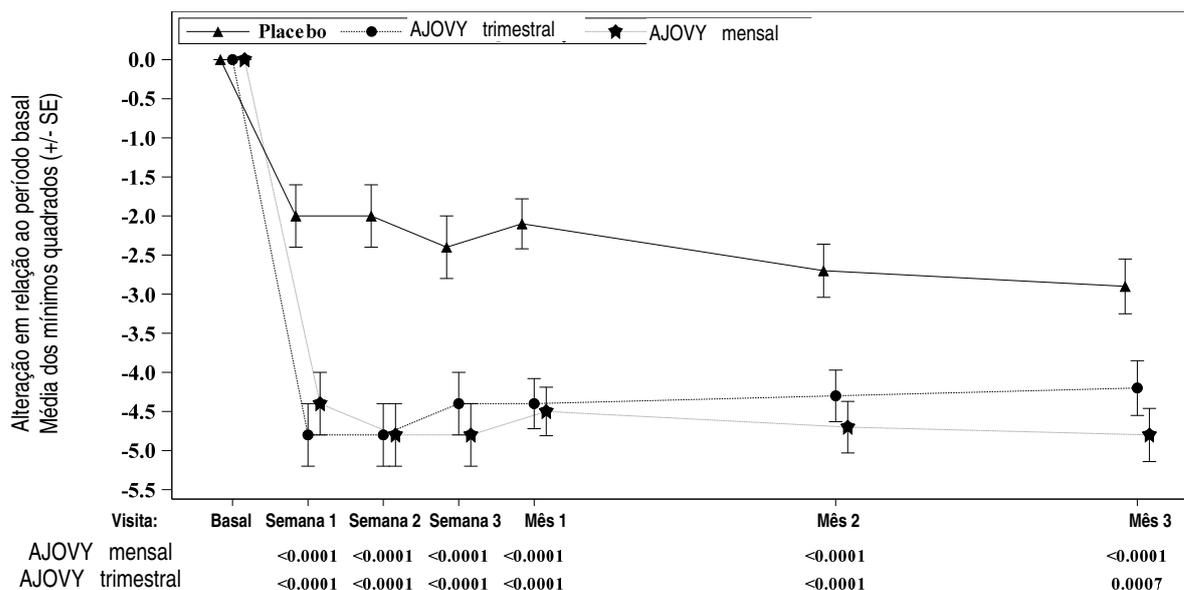
O estudo excluiu pacientes com um histórico de doença cardiovascular significativa, isquemia vascular ou eventos tromboembólicos, tais como acidente vascular cerebral, ataques isquêmicos transitórios, trombose venosa profunda, ou embolia pulmonar.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração média, em relação ao período basal, no número médio de dias com cefaleia de gravidade pelo menos moderada por mês durante o período de tratamento de 12 semanas. Os principais desfechos secundários foram redução de pelo menos 50%, em relação ao período basal, em dias com cefaleia de gravidade pelo menos moderada por mês (taxa de respondedores de 50%), alteração média, em relação ao período basal, na pontuação HIT-6 relatada pelo paciente e a alteração, em relação ao período basal, no número médio de dias de utilização de medicação aguda para cefaleia por mês. Os dois esquemas de administração, mensal e trimestral, demonstraram melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa em relação ao período basal, quando comparados a placebo, para desfechos principais (vide Tabela 3). O efeito também ocorreu já no primeiro mês e manteve-se ao longo do período de tratamento (vide Figura 2).

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779

Figura 2: Alteração média, em relação ao período basal, no número médio de dias com cefaleia de gravidade pelo menos moderada por mês para o Estudo 2



Média no período basal (número médio de dias com cefaleia de gravidade pelo menos moderada por mês): Placebo: 13,3; AJOVY® Trimestral: 13,2; AJOVY® Mensal: 12,8.

Tabela 3: Principais resultados de eficácia no Estudo 2 em enxaqueca crônica

Desfecho de eficácia	Placebo (n=371)	Fremanezumabe 675 mg trimestral (n=375)	Fremanezumabe 225 mg mensal com dose inicial de 675 mg (n=375)
Dias mensais com cefaleia de gravidade pelo menos moderada			
Alteração média ^a	-2,5 (-3,06, -1,85)*	-4,3 (-4,87, -3,66)*	-4,6 (-5,16, -3,97)*
Diferença de tratamento ^b	-	-1,8 (-2,45, -1,13)	-2,1 (-2,77, -1,46)
Basal (DP)	13,3 (5,80)*	13,2 (5,45)*	12,8 (5,79)*
Valor P (vs. placebo) ^c	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Dias mensais com enxaqueca			
Alteração média ^a	-3,2 (-3,86, -2,47)*	-4,9 (-5,59, -4,20)*	-5,0 (-5,70, -4,33)*
Diferença de tratamento ^b	-	-1,7 (-2,44, -0,92)	-1,9 (-2,61, -1,09)
Basal (DP)	16,3 (5,13)*	16,2 (4,87)*	16,0 (5,20)*
Valor P (vs. placebo) ^c	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Taxa de resposta de 50% Dias mensais com cefaleia de gravidade pelo menos moderada			
Porcentagem [%]	18,1%	37,6%	40,8%
Valor P (vs. placebo)	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Taxa de resposta de 75% Dias mensais com cefaleia de gravidade pelo menos moderada			
Porcentagem [%]	7,0%	14,7%	15,2%
Valor P (vs. placebo)	-	$p = 0,0008$	$p = 0,0003$
HIT-6 total			
Alteração média ^a	-4,5 (-5,38, -3,60)*	-6,4 (-7,31, -5,52)*	-6,7 (-7,71, -5,97)*
Basal (DP)	64,1 (4,79)*	64,3 (4,75)*	64,6 (4,43)*
Valor P (vs. placebo) ^c	-	$p = 0,0001$	$p < 0,0001$
Dias mensais de medicação aguda para cefaleia			
Alteração média ^a	-1,9 (-2,48, -1,28)*	-3,7 (-4,25, -3,06)*	-4,2 (-4,79, -3,61)*

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779

Diferença de tratamento ^b	-	-1,7 (-2,40, -1,09)	-2,3 (-2,95, -1,64)
Basal (DP)	13,0 (6,89)*	13,1 (6,79)*	13,1 (7,22)*
Valor P (vs. placebo) ^a	-	p < 0,0001	p < 0,0001

*O intervalo de confiança utilizado para as análises foi de 95%.

HIT-

6 = Teste do impacto da cefaleia; DP = desvio padrão.

^a Para todos os desfechos, a alteração média e os ICs são baseados no modelo ANCOVA que incluía tratamento, sexo, região e uso de medicação preventiva no período basal (sim/não), como efeitos fixos, e o valor basal correspondente e anos desde o aparecimento de enxaqueca como covariáveis.

^b A diferença entre tratamentos é baseada na análise MMRM com tratamento, sexo, região e uso de medicação preventiva no período basal (sim/não), mês e mês do tratamento, como efeitos fixos, e o valor basal correspondente e anos desde o aparecimento de enxaqueca como covariáveis.

Em pacientes em uso de outro medicamento preventivo, concomitante para enxaqueca, a diferença de tratamento para a redução de dias mensais com cefaleia de gravidade pelo menos moderada, observada entre fremanezumabe 675 mg trimestral e placebo foi -1,3 dias (IC 95%: -2,66; 0,03) e entre fremanezumabe 225 mg mensal com dose inicial de 675 mg e placebo, -2,0 dias (IC 95%: -3,27; -0,67).

Em pacientes que haviam utilizado topiramato anteriormente, a diferença de tratamento para a redução de dias mensais com cefaleia e gravidade pelo menos moderada, observada entre fremanezumabe 675 mg trimestral e placebo foi -2,7 dias (IC 95%: -3,88; -1,51) e entre fremanezumabe 225 mg mensal com dose inicial de 675 mg e placebo, -2,9 dias (IC 95%: -4,10; -1,78). Em pacientes que haviam utilizado toxina onabotulínica do tipo A anteriormente, a diferença de tratamento para a redução de dias mensais com cefaleia de gravidade pelo menos moderada, observada entre fremanezumabe 675 mg trimestral e placebo foi -1,3 dias (IC 95%: -3,01; -0,37) e entre fremanezumabe 225 mg mensal com dose inicial de 675 mg e placebo, -2,0 dias (IC 95%: -3,84; -0,22).

Aproximadamente 52% dos pacientes no estudo tinham cefaleia por uso excessivo de medicação aguda. A diferença entre tratamentos para a redução de dias mensais com cefaleia de gravidade pelo menos moderada, observada entre fremanezumabe 675 mg trimestral e placebo nesses pacientes foi -2,2 dias (IC 95%: -3,14; -1,22) e entre fremanezumabe 225 mg mensal com dose inicial de 675 mg e placebo -2,7 dias (IC 95%: -3,71; -1,78).

Estudo de longo prazo (Estudo 3)

Para todos os pacientes com enxaqueca episódica e crônica, a eficácia manteve-se por até 12 meses adicionais no estudo de longo prazo (Estudo 3), no qual os pacientes receberam fremanezumabe 225 mg mensal ou 675 mg trimestral. 79% dos pacientes completaram o período de tratamento de 12 meses do Estudo 3. Considerando os dados agrupados dos dois esquemas de tratamento, uma redução de 6,6 dias com enxaqueca por mês foi observada após 15 meses em relação ao período basal do Estudo 1 e Estudo 2. 61% dos pacientes que completaram o Estudo 3 obtiveram uma resposta de 50% no último mês do estudo. Não se observou sinal relativo à segurança durante o período combinado de tratamento de 15 meses.

Fatores intrínsecos e extrínsecos

A eficácia e a segurança de fremanezumabe foram demonstradas independentemente de idade, sexo, raça, o uso de medicamentos preventivos concomitantes (betabloqueadores, bloqueador dos canais de cálcio/benzociclohepteno, antidepressivos, anticonvulsivantes), uso de topiramato ou de toxina onabotulínica do tipo A para enxaqueca no passado e cefaleia por uso excessivo de medicação aguda.

Os dados disponíveis sobre a utilização de fremanezumabe em pacientes com ≥65 anos de idade (2% dos pacientes) são limitados.

Referências Bibliográficas

Dodick DW et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;319(19):1999–2008. doi:10.1001/jama.2018.4853

Silberstein S et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine N Engl J Med 2017; 377:2113-2122 DOI: 10.1056/NEJMoal709038

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: em definição

Código ATC: em definição

Mecanismo de Ação

O fremanezumabe é um anticorpo monoclonal IgG2a/kappa totalmente humanizado derivado de um precursor murino. O fremanezumabe liga-se potencial e seletivamente ao peptídeo-ligante relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e bloqueia as duas isoformas do CGRP (α -e β -CGRP) da ligação ao receptor CGRP. Embora o mecanismo preciso de ação de como o fremanezumabe previne as crises de enxaqueca seja desconhecido, acredita-se que a prevenção da enxaqueca seja obtida pelo seu efeito na modulação do sistema trigeminal. Foi demonstrado que os níveis de CGRP aumentam significativamente durante a enxaqueca e que retornam ao normal com o alívio da cefaleia.

O fremanezumabe é altamente específico para o CGRP e não se liga a membros da família intimamente relacionados (por exemplo, amilina, calcitonina, intermedina e adrenomedulina).

Farmacodinâmica

A relação entre a atividade farmacodinâmica e o(s) mecanismo(s) pelo qual fremanezumabe exerce seus efeitos clínicos é desconhecida.

Farmacocinética

Absorção

Após uma única administração subcutânea (SC) de 225 mg, 675 mg, de fremanezumabe, o tempo médio para as concentrações máximas (tm_{ax}) foi 5 a 7 dias. A biodisponibilidade absoluta de fremanezumabe após a administração subcutânea de 225 mg e 900 mg em indivíduos saudáveis foi 55% (\pm DP de 23%) a 66% (\pm DP de 26%).

A proporcionalidade de dose, com base na população PK, foi observada entre 225 mg para 675 mg. Estado estacionário foi atingido em aproximadamente 168 dias (cerca de 6 meses) após os regimes de dose 225 mg SC mensal e 675 mg SC trimestral. A razão de acumulação média, com base nos regimes de dose de uma vez por mês e uma vez a cada três meses, é aproximadamente 2,3 e 1,2, respectivamente.

Distribuição

Pressupondo-se que a biodisponibilidade estimada de 66% (\pm DP de 26%) derivada do modelo, se mantém para a população de pacientes, o volume de distribuição para um paciente típico foi 3,6 L (35,1% CV) após a administração subcutânea de 225 mg, 675 mg e 900 mg de fremanezumabe.

Biotransformação

Similar a outros anticorpos monoclonais, fremanezumabe é degradado por proteólise enzimática em pequenos peptídeos e aminoácidos.

Eliminação

Pressupondo-se que a biodisponibilidade estimada de 66% (\pm DP de 26%) derivada do modelo, se mantém para a população de pacientes, a depuração central para um paciente típico foi 0,09 L/dia (23,4% CV) após a administração subcutânea de 225 mg, 675 mg e 900 mg de fremanezumabe. Os pequenos peptídeos e aminoácidos formados podem ser reutilizados no corpo para síntese de novo de proteínas ou são excretados pelo rim. A meia-vida estimada para fremanezumabe é 30 dias.

Populações Especiais

Uma análise farmacocinética na população, considerando idade, raça, sexo e peso, foi conduzida nos dados de 2.546 indivíduos. Prevê-se aproximadamente o dobro da exposição no quartil de menor peso corporal (43,5 a 60,5 kg) em comparação ao quartil de maior peso corporal (84,4 a 131,8 kg). No entanto, o peso corporal não teve um efeito observado sobre a eficácia clínica com base nas análises de exposição-resposta em pacientes com enxaqueca episódica e crônica. Não são necessários ajustes de dose para fremanezumabe. Não há dados disponíveis sobre a relação exposição-eficácia em indivíduos com peso corporal >132 kg.

Pacientes com Comprometimento Hepático ou Renal

Por se desconhecer se os anticorpos monoclonais são eliminados por vias renais ou metabolizados no fígado, não se prevê que o comprometimento renal e hepático afete a farmacocinética do fremanezumabe. Pacientes com comprometimento renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) não foram estudados. A análise da farmacocinética populacional dos dados integrados dos estudos clínicos com

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779



AJOVY® não revelou uma diferença na farmacocinética do fremanezumabe em pacientes com comprometimento renal leve a moderado ou com comprometimento hepático, em relação àqueles com função renal ou hepática normal (vide item 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Nenhum estudo específico foi conduzido para avaliar o efeito da insuficiência hepática ou renal na farmacocinética de fremanezumabe.

Dados de segurança pré-clínicos

Quando o fremanezumabe (0, 50, 100 ou 200 mg/kg) foi administrado a ratos machos e fêmeas por injeção subcutânea semanal antes e durante o acasalamento e em continuação em fêmeas durante a organogênese, não foram observados efeitos embriofetais adversos. A dose mais alta testada foi associada a concentrações plasmáticas (AUC) de aproximadamente 2 vezes a concentração em humanos na dose de 675 mg.

A administração de fremanezumabe (0, 10, 50 ou 100 mg / kg) semanalmente por injeção subcutânea em coelhas prenhes durante o período de organogênese não produziu efeitos adversos no desenvolvimento embriofetais. A dose mais alta testada foi associada a concentrações plasmáticas (AUC) de aproximadamente 3 vezes a concentração em humanos (675 mg).

A administração de fremanezumab (0, 50, 100 ou 200 mg / kg) semanalmente por injeção subcutânea em ratas prenhes e lactação não resultou em efeitos adversos no desenvolvimento pré e pós-natal. A dose mais alta testada foi associada concentrações plasmáticas (AUC) de aproximadamente 2 vezes a concentração em humanos (675 mg).

4. CONTRAINDICAÇÕES

AJOVY® (fremanezumabe) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a fremanezumabe ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade, incluindo *rash* cutâneo, prurido, hipersensibilidade ao medicamento e urticária, foram relatadas em estudos clínicos com AJOVY® (fremanezumabe). A maioria das reações foi considerada leve a moderada, mas algumas levaram a descontinuação ou exigiram tratamento com corticosteroide. A maioria das reações foi relatada dentro de horas a um mês após a administração.

No período pós-comercialização, um paciente que estava sendo tratado com múltiplos medicamentos concomitantes incluindo lamotrigina, e tratado com AJOVY® (fremanezumabe), apresentou Síndrome de Stevens-Johnson. Esta reação adversa também foi raramente reportada em pacientes que recebem outros anticorpos monoclonais anti-CGRP juntamente com medicamentos concomitantes, incluindo a lamotrigina.

Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade, deve-se considerar descontinuar a administração de fremanezumabe e deve ser iniciada uma terapia adequada.

Doenças cardiovasculares graves

Pacientes com certas doenças cardiovasculares graves foram excluídos dos estudos clínicos (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Não há dados de segurança disponíveis nesses pacientes.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre o risco de desenvolvimento associado ao uso de fremanezumabe em mulheres grávidas. Fremanezumabe tem uma meia-vida longa. Isso deve ser levado em consideração para mulheres grávidas ou que planejam engravidar durante o uso de fremanezumabe.

Amamentação

É desconhecido se fremanezumabe é excretado no leite humano. Sabe-se que a IgG humana é excretada no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo para concentrações baixas pouco depois; consequentemente, não pode ser excluído qualquer risco para lactentes durante esse curto período de tempo. O desenvolvimento e benefício para a saúde devido a amamentação

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779



devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe para o uso de AJOVY[®], além de quaisquer efeitos adversos potenciais nos lactentes proveniente de AJOVY[®] ou qualquer condição subjacente da mãe.

Fertilidade

Não há dados de fertilidade em humanos. Dados não clínicos disponíveis não sugerem efeito sobre a fertilidade (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Categoria B de risco na gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de AJOVY[®] em crianças e adolescentes com idade abaixo de 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Uso em idosos

Existem dados limitados disponíveis sobre a utilização de fremanezumabe em pacientes com ≥ 65 anos de idade. Com base nos resultados da análise farmacocinética na população, não é necessário ajuste de dose (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou utilizar máquinas

Não é esperado que AJOVY[®] tenha influência sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O fremanezumabe não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450; portanto, interações com medicações concomitantes que são substratos, indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450 são improváveis.

Além disso, o uso concomitante de medicamentos para o tratamento agudo da enxaqueca (especificamente analgésicos, derivados do ergot e triptanos) e para prevenção da enxaqueca durante os estudos clínicos não afetou a farmacocinética do fremanezumabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

AJOVY[®] (fremanezumabe) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) na embalagem original para proteger da luz. Não congelar.

Não agite a seringa de AJOVY[®] (fremanezumabe).

O tempo e a condição de armazenamento, antes do uso, são responsabilidades do paciente.

O medicamento não deve ser congelado. Se o medicamento for congelado, ele deve ser descartado.

Não utilize o medicamento caso apresente partículas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: solução clara a opalescente, incolor a levemente amarelada, livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AJOVY® (fremanezumabe) é uma injeção para administração subcutânea. Há duas opções para posologia e administração:

- 225 mg (1 seringa) uma vez ao mês (administração mensal);
- 675 mg (3 seringas) a cada três meses (administração trimestral), administrada em três injeções subcutâneas consecutivas de 225 mg cada.

Quando se muda de esquema de administração, a primeira dose do novo esquema deve ser administrada na data seguinte de administração prevista do esquema anterior.

Quando se inicia o tratamento com fremanezumabe, pode-se continuar o tratamento concomitante preventivo contra enxaqueca, se considerado necessário pelo médico responsável pela prescrição (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Deve-se avaliar o benefício do tratamento no período de 3 meses após o início do tratamento. Qualquer decisão subsequente para continuar o tratamento deve ser tomada para cada individualmente. Em seguida, recomenda-se avaliar regularmente a necessidade de continuar com o tratamento.

Esquecimento de dose

Caso haja esquecimento na data planejada, a dose deve ser aplicada tão logo seja possível, conforme o regime adotado (mensal ou trimestral). Não se deve administrar doses duplicadas para compensar doses omitidas.

AJOVY® (fremanezumabe) pode ser administrado por profissionais de saúde, pacientes e/ou cuidadores. Antes do uso, fornecer treinamento adequado aos pacientes e/ou cuidadores na preparação e administração da seringa preenchida AJOVY® (fremanezumabe), incluindo a técnica asséptica

Instruções de uso

Uso subcutâneo

Importante:

- A seringa preenchida de AJOVY® se destina apenas a uma utilização (uma vez).
- Após o uso, a seringa de AJOVY® deve ser descartada em um recipiente específico para materiais cortantes.
- AJOVY® não deve ser descartado em lixo doméstico.
- Antes de injetar AJOVY®, seringa preenchida deve ser deixada em temperatura ambiente por 30 minutos.
- AJOVY® deve ser mantido longe do alcance de crianças.
- Após remover a tampa da agulha, não toque na agulha para evitar ferimentos e infecções.
- Não puxe o êmbolo, pois isso pode quebrar a seringa preenchida.
- AJOVY® não deve ser utilizado por via intravenosa.
- AJOVY® não deve ser reutilizado, pois isto pode causar dano ou infecção.
- AJOVY® não deve ser compartilhado com outros pacientes.

Seringa preenchida AJOVY® (fremanezumabe) (Antes do uso). Veja a Figura A.

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779

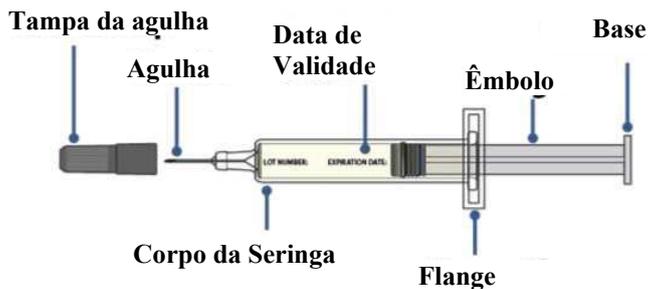


Figura A

Seringa preenchida AJOVY® (fremanezumabe) (Após o uso). Veja a Figura B.



Figura B

Como injetar AJOVY® (fremanezumabe)

Etapa 1. Verifique a receita.

AJOVY® (fremanezumabe) apresenta-se como uma seringa preenchida de dose única. A dose a ser administrada é definida pelo médico.

- Se a dose prescrita for de 225 mg mensal, 1 injeção deverá ser administrada por mês, utilizando uma seringa preenchida.
- Se a dose prescrita for de 675 mg a cada 3 meses, 3 injeções separadas deverão ser administradas, seguidas umas das outras no mesmo dia, utilizando uma seringa preenchida diferente para cada injeção. As injeções serão administradas uma vez a cada 3 meses.

Antes da administração, verificar sempre a etiqueta da seringa preenchida para se certificar de que a dose correta de AJOVY® (fremanezumabe) está sendo administrada.

Etapa 2. Retire a seringa preenchida da caixa.

- Pode ser necessária mais de 1 seringa preenchida com base na dose prescrita.
- Segure a seringa preenchida conforme demonstrado na Figura C.
- Retire a seringa da caixa.

Não agitar a seringa preenchida em nenhum momento, pois isso pode afetar o medicamento.



Figura C

Teva Farmacêutica Ltda.
 Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779

Etapa 3. Separe os materiais para administração de AJOVY® (fremanezumabe).

- Separe os seguintes materiais conforme demonstrado na Figura D e a quantidade de seringas preenchidas de AJOVY® (fremanezumabe) 225 mg para administrar a dose prescrita:
 - Se a dose for 225 mg, será necessária 1 seringa preenchida de AJOVY® (fremanezumabe) 225 mg.
 - Se a dose for 675 mg, serão necessárias 3 seringas preenchidas de AJOVY® (fremanezumabe) 225 mg.
 - Compressas com álcool (não fornecidas com o medicamento).
 - Gaze ou bolas de algodão (não fornecidas com o medicamento).
 - Descarte de materiais cortantes ou recipiente resistente à perfuração (não fornecido com o medicamento).



Figura D

Etapa 4. Deixe AJOVY® (fremanezumabe) atingir a temperatura ambiente.

- Coloque os materiais em uma superfície limpa e plana.
- Aguardar 30 minutos para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente.
- Não deixe a seringa preenchida em contato direto com a luz solar, pois isso pode causar danos ao medicamento.
- A seringa preenchida de AJOVY® (fremanezumabe) **não** deve ser aquecida com água quente, no micro-ondas ou de qualquer outra forma além da instruída, pois isso pode causar danos ao medicamento.

Etapa 5. Higienize as mãos.

- As mãos devem ser higienizadas com sabão e água e secas com uma toalha limpa. Não tocar rosto ou cabelos após higienizar as mãos.

Etapa 6. Olhe atentamente para a seringa preenchida AJOVY® (fremanezumabe).

Observação: Poderão ser vistas bolhas de ar na seringa preenchida. Isso é normal. **Não** tire as bolhas de ar da seringa preenchida antes de administrar a injeção. Injetar AJOVY® (fremanezumabe) com essas bolhas de ar não traz nenhum risco.

- Verificar se o líquido na seringa preenchida está transparente e incolor a levemente amarelado antes de administrar a injeção (veja Figura E). Se no líquido contiver quaisquer partículas, ou estiver descolorido, turvo ou congelado, o medicamento não deverá utilizado.
- Confirmar que o nome do produto a ser administrado, AJOVY®, esteja corretamente descrito na seringa preenchida.
- Verificar a data de validade na seringa preenchida. Não utilize este medicamento caso esteja vencido.
- Não administrar o medicamento caso a seringa preenchida apresente algum dano visível, como rachaduras e vazamentos.

As verificações acima são importantes para garantir que o medicamento seja seguro para administração.

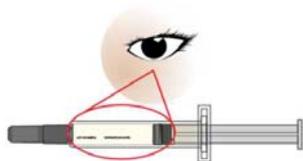


Figura E

Etapa 7. Defina o local para injeção.

- Defina uma área para injeção conforme demonstrado na Figura F:
 - na área do estômago (abdômen), evitar a região cerca de dois dedos ao redor do umbigo.
 - na parte frontal das coxas, definir uma área de pelo menos 2 dedos acima do joelho e 2 dedos abaixo da virilha.
 - parte de trás do antebraço.



Figura F

Observação: Há algumas áreas para injeção que são difíceis de alcançar (como a parte de trás do braço). Nesses casos, o paciente deverá ser orientado a buscar auxílio de alguém que foi instruído sobre como administrar o medicamento.

Etapa 8. Higienização da área para injeção.

- A área escolhida para injeção deve ser higienizada utilizando uma nova compressa com álcool.
- Aguardar 10 segundos para permitir que a pele seque antes de injetar.
- AJOVY® (fremanezumabe) não deve ser injetado em uma área que esteja sensível, vermelha, machucada, calejada, tatuada, rígida, ou que tenha cicatrizes ou estrias.
- AJOVY® (fremanezumabe) não deve ser injetado no mesmo local de injeção em que outro medicamento tenha sido administrado.
- Caso seja utilizado o mesmo local do corpo para as três injeções separadas necessárias para a dose de 675 mg, deve-se garantir que a segunda e a terceira injeções não sejam administrados no mesmo ponto utilizado para as outras injeções.

Etapa 9. Remova a tampa da agulha e não a substitua.

- Pegue a seringa preenchida com uma mão.
- Puxe a tampa da agulha com a outra mão (veja Figura G). Não gire.
- Jogue fora a tampa da agulha imediatamente.
- Não coloque a tampa da agulha de volta na seringa preenchida, para evitar ferimentos e infecção.

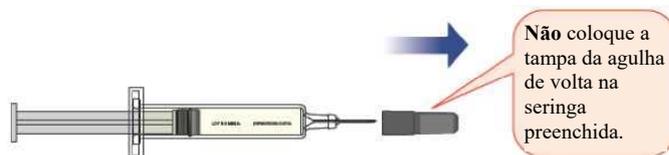


Figura G

Etapa 10. Administre a injeção seguindo as 4 etapas a seguir descritas.

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779

1. Segurar suavemente pelo menos um dedo da pele que foi higienizada (prega cutânea), na região onde o produto será administrado.	2. Inserir suavemente a agulha em um ângulo de 45 a 90 graus.	3. Quando a agulha estiver completamente dentro da pele, empurrar o êmbolo .	4. Empurre o êmbolo lentamente, totalmente para baixo , na sua capacidade máxima para injetar o medicamento, até que a seringa fique vazia.

Etapa 11. Remova a agulha da sua pele.

- Após ter injetado todo o medicamento, **puxar a agulha para fora** conforme Figura H.
- A tampa da agulha **não** deve ser colocada de volta em nenhum momento para evitar ferimentos e infecção.

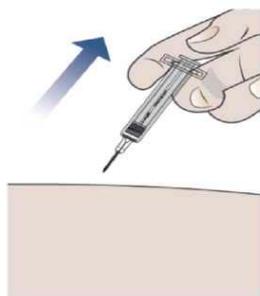


Figura H

Etapa 12. Pressionar suavemente o local da injeção.

- Utilizar uma bola de algodão limpa e seca ou gaze para **pressionar suavemente o local da injeção** por alguns segundos.
- **Não** esfregar o local da injeção.
- **Não** reutilizar a seringa preenchida.

Etapa 13. Descarte a seringa preenchida imediatamente.



As seringas preenchidas utilizadas, agulhas e materiais cortantes devem ser descartados em um recipiente de descarte específico imediatamente após o uso.

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779

- **Não descarte agulhas, seringas ou seringas preenchidas no lixo domiciliar. Não recicle o recipiente de descarte de objetos cortantes utilizado.**
- Caso não disponha de um recipiente de descarte para objetos cortantes, poderá ser utilizado um recipiente doméstico que seja:
 - feito de plástico resistente,
 - pode ser fechado com uma tampa resistente a perfurações, apertada, impedindo que os materiais cortantes possam sair,
 - na vertical e estável durante o uso,
 - resistente a vazamentos e,
 - devidamente etiquetado para avisar sobre resíduos perigosos dentro do recipiente.

Quando o recipiente de descarte de objetos cortantes estiver quase cheio, o profissional de saúde deverá orientar o paciente para a forma correta de descartar o recipiente de descarte de objetos cortantes.

O recipiente de descarte de objetos cortantes utilizado não deve ser descartado em lixo doméstico nem reciclado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

No total, mais de 2.500 pacientes (mais de 1.900 pacientes-anos) foram tratados com AJOVY® (fremanezumabe) em estudos com registro. Mais de 1.400 pacientes foram tratados por pelo menos 12 meses.

As reações adversas a medicamentos (RAMs) mais frequentemente notificadas foram reações locais no local da injeção (algia [24%], endurecimento [17%], eritema [16%] e prurido [2%]).

Lista de reações adversas ocorridas em estudos clínicos

As RAMs de estudos clínicos são apresentadas de acordo com a classificação de órgãos do sistema MedDRA.

As reações adversas estão classificadas de acordo com classes de sistemas de órgãos. O agrupamento por frequência das reações adversas é definido de acordo com a seguinte convenção: muito comum (> 1/10); comum ($\geq 1/100$ e < 1/10); incomum (> 1/1.000 e $\leq 1/100$); rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$), muito rara ($\leq 1/10.000$).

As RAMs a seguir foram identificadas no programa de desenvolvimento clínico de AJOVY® (Tabela 1).

Tabela 1: Reações adversas em estudos clínicos

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
<i>Distúrbios gerais e condições no local de administração</i>	Muito comum	Algia no local de aplicação
		Endurecimento no local de aplicação
		Eritema no local de aplicação
	Comum	Prurido no local de aplicação
	Incomum	Rash no local de aplicação

Descrição das reações adversas selecionadas*

Todas as reações locais no local da injeção foram transitórias e predominantemente de gravidade leve a moderada. Algia, endurecimento e eritema foram tipicamente observados imediatamente após a injeção, enquanto prurido e rash apareceram dentro de uma média de 24 e 48 horas, respectivamente. Todas as reações no local da injeção foram resolvidas, principalmente dentro de algumas horas ou dias. As reações no local de injeção geralmente não exigem a descontinuação do medicamento.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio.

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779



Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra o fremanezumabe nos estudos descritos a seguir, com a incidência de anticorpos em outros estudos para outros produtos, pode ser enganosa. A imunogenicidade clínica de AJOVY® foi monitorizada através da análise de anticorpos anti-droga (ADA) e anticorpos neutralizantes em pacientes tratados com drogas. Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujos resultados foram positivos para anticorpos para AJOVY® em ensaios específicos.

Nos estudos controlados com placebo, 0,4% dos pacientes (6 de 1701) tratados com fremanezumabe desenvolveram anticorpos anti-droga (ADA). As respostas de anticorpos foram de título baixo. Um desses 6 pacientes desenvolveu anticorpos neutralizantes. Até o momento, 1.494 pacientes completaram 12 meses de tratamento com fremanezumabe no estudo de longo prazo em andamento. O ADA foi detectado em 2% dos pacientes (38 de 1.888). A segurança e eficácia do fremanezumabe não foram afetadas pelo desenvolvimento do ADA.

Atenção: este produto é medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses até 2000 mg foram administradas por via intravenosa em ensaios clínicos sem toxicidade limitante da dose. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado em relação a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e que seja administrado tratamento sintomático adequado, se necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779

BU_06



DIZERES LEGAIS

MS n°: 1.5573.0050

Farm. Resp.: Carolina Mantovani Gomes Forti - CRF-SP n°: 34.304

Fabricado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Ravensburg – Alemanha

Importado por:

Teva Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935 – Prédio B – 1º Andar
São Paulo - SP
CNPJ n° 05.333.542/0001-08

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382
www.tevabrazil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

BU_06



Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779

BU_06



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/02/2020	0605818/20-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	28/11/2018	1126563/18-9	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de produto novo	16/dez/2019	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP - BU_05 VPS - BU_05	150 MG/ML SOL INJ CT 03 SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML 150 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML
02/04/2020	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP - BU_06 VPS - BU_06	150 MG/ML SOL INJ CT 03 SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML 150 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML