# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KUZELVA 70 mg Enjeksiyonluk Çözelti içeren Kullanıma Hazır Enjektör
Steril

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**
Her bir kullanıma hazır enjektör 1 ml çözeltide 70 mg erenumab içerir.
Erenumab, Çin hamsteri over (CHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmiş bir proteindir.

**Yardımcı maddeler**:

Sodyum hidroksit.....y.m.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektörde enjeksiyonluk çözelti.

Çözelti berrak ila opelesan, renksiz ila açık sarıdır.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Ayda en az 4 migren ağrılı günü olan ve migren profilaksisi için kullanılan diğer ilaçlara yanıt vermeyen erişkin migren hastalarında kullanılır.

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, migrenin teşhis ve tedavisinde tecrübeli hekimlerce başlatılmalıdır.

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**
Bu tedavi, ayda en az 4 migren ağrılı günü olan ve migren profilaksisi için kullanılan diğer ilaçlara yanıt vermeyen erişkin migren hastalarına yöneliktir.
Yetişkinlerde önerilen KUZELVA dozu her 4 haftada bir 70 mg'dır. Bazı hastalar her 4 haftada bir 140 mg dozdan fayda görebilir.
Her bir 140 mg'lık doz 70 mg'lık birbirini izleyen iki subkutan enjeksiyon olarak verilir.

Klinik çalışmalar, tedaviye cevap veren hastaların çoğunluğunun 3 ay içinde klinik fayda gösterdiğini kanıtlamıştır. 3 aydan sonra tedaviye herhangi bir yanıt vermeyen hastalarda tedavinin bırakılması düşünülmelidir. Sonrasında tedaviye devam etme ihtiyacının düzenli olarak değerlendirilmesi önerilir.

**Uygulama şekli**
KUZELVA subkutan olarak uygulanır.

Uygulama öncesinde, çözelti görsel olarak teftiş edilmelidir. Bulanıksa, belirgin biçimde sarı renkliyse veya tanecikler veya partiküller içeriyorsa çözelti enjekte edilmemelidir.

Enjeksiyon bölgesinde rahatsızlıktan kaçınmak üzere, kullanıma hazır enjektör, enjekte edilmeden önce en az 30 dakika boyunca oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) bekletilmeli ve direkt güneş ışığından korunmalıdır. Kullanıma hazır enjektörün tüm içeriği enjekte edilmelidir. Enjektör sıcak su veya mikrodalga gibi bir ısı kaynağı kullanılarak ısıtılmamalı ve çalkalanmamalıdır.

KUZELVA'nın uygun eğitim sonrasında hastanın kendisi tarafından uygulanması amaçlanmaktadır. Enjeksiyonlar aynı zamanda uygun eğitimden geçmiş bir diğer kişi tarafından da uygulanabilir. Enjeksiyon karna, uyluğa veya üst kolun dış kısmına (yalnızca enjeksiyonu hasta dışında birisi yapıyorsa koldan yapılmalıdır, bkz. Bölüm 5.2) uygulanabilir. Enjeksiyon yerleri her uygulamada değiştirilmelidir ve derinin hassas, morarmış, kırmızı veya sert olduğu kısımlara enjeksiyon yapılmamalıdır.
KUZELVA kullanıma hazır enjektörün tüm içeriği enjekte edilmelidir. Her bir kullanıma hazır enjektör sadece tek kullanımlık olup, hiçbir kalıntı muhtevası kalmaksızın tüm içerik uygulanacak şekilde tasarlanmıştır.

Broşürdeki kullanma talimatlarında kapsamlı uygulama talimatları verilmektedir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**
Şiddetli böbrek bozukluğu (eGFR <30 ml/dakika/1,73 $m^2$) olan hastalar araştırılmamıştır. KUZELVA klinik çalışmalarından birleştirilmiş verilerde popülasyon farmakokinetiği analizi normal böbrek fonksiyonu olanlara kıyasla hafif veya orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda erenumabın farmakokinetiğinde bir farkı ortaya koymamıştır. Bir insan immünoglobulin G olan erenumab böbrekler tarafından atılmadığından ve renal klirens erenumab için majör bir klirens yolağı olmadığından hafif ila orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda dozda ayarlama gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

**Karaciğer yetmezliği:**
Karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışma yürütülmemiştir. Bir insan immünoglobulin G olan erenumab sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilmediğinden ve hepatik klirens erenumab için majör bir klirens yolağı olmadığından hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda dozda ayarlama gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**
18 yaş altındaki çocuklarda KUZELVA'nın güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

**Geriyatrik popülasyon:**
Yaşlı hastalarda yapılmış bir çalışma mevcut değildir. Erenumabın farmakokinetiği yaştan etkilenmediğinden, dozda ayarlama gerekli değildir.

## 4.3 Kontrendikasyonlar
Erenumaba veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1).

## 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Belirli majör kardiyovasküler hastalıkları olan hastalar klinik çalışmaların dışında bırakılmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Bu hastalar için güvenlilik verileri mevcut değildir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Pazarlama sonrasında deneyimde erenumab ile döküntü, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyonlar dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar dakikalar içinde meydana gelebilse de bazıları tedavinin üzerinden bir haftadan fazla geçtikten sonra meydana gelebilir. Bu bağlamda, hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkili semptomlar konusunda uyarılmalıdır. Ciddi veya şiddetli bir aşırı duyarlılık reaksiyonu meydana gelirse, uygun tedavi başlatılır ve erenumab ile tedavi sürdürülmez (bkz., Bölüm 4.3).

Kabızlık

Kabızlık, KUZELVA'nın yaygın bir istenmeyen etkisidir ve genellikle hafif veya orta şiddettedir. Vakaların çoğunda, KUZELVA'nın ilk dozundan sonra başladığı bildirilmiştir; ancak belirli bir süre tedavi gördükten sonra kabızlık yaşayan hastalar da vardır. Çoğu durumda kabızlık üç ay içinde ortadan kalkmaktadır. Pazarlama sonrası dönemde, erenumab ile ciddi komplikasyonlarla birlikte kabızlık bildirilmiştir. Bu vakaların bazılarında, ameliyatın gerekli olduğu durumlar da dahil olmak üzere hastaneye yatış gerekli olmuştur. Kabızlık öyküsü veya azalmış gastrointestinal motilite ile ilişkili ilaç ürünlerinin eşzamanlı kullanımı, daha şiddetli kabızlık riskini ve kabızlığa bağlı komplikasyon potansiyelini artırabilir. Hastalar kabızlık riski konusunda uyarılmalı ve kabızlığın düzelmemesi veya kötüleşmesi durumunda tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir. Hastalar şiddetli kabızlık geliştirirlerse derhal tıbbi yardım almalıdır. Kabızlık, klinik olarak uygun olduğu şekilde derhal tedavi edilmelidir. Şiddetli kabızlık için tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Hipertansiyon

Pazarlama sonrası dönemde KUZELVA kullanımını takiben hipertansiyon gelişimi ve daha önceden var olan hipertansiyonda kötüleşme bildirilmiştir. Hastaların büyük kısmında daha önceden var olan hipertansiyon ya da hipertansiyon için risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Farmakolojik tedavinin ve bazı durumlarda hastaneye yatışın gerekli olduğu vakalar gözlenmiştir. Hipertansiyon tedavi sırasında herhangi bir zamanda meydana gelebilir; fakat en yaygın olarak doz uygulamasından sonraki yedi gün içinde bildirilmiştir. Vakaların büyük kısmında, hipertansiyonun ortaya çıkışı ya da kötüleşmesi, ilk dozdan sonra bildirilmiştir. KUZELVA, bildirilen vakaların çoğunda bırakılmıştır.

KUZELVA ile tedavi edilen hastalar yeni başlangıçlı hipertansiyon ya da daha önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesi açısından takip edilmeli ve değerlendirme alternatif bir etiyoloji belirlemede başarısız olursa, KUZELVA'nın bırakılmasının uygun olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Bu tıbbi ürün her "doz"unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Latekse duyarlı kişiler
KUZELVA kullanıma hazır enjektörün çıkartılabilir kapağı, latekse duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonlara neden olabilecek kuru doğal kauçuk lateks içerir.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

## 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sağlıklı kadın gönüllülerde yürütülen açık etiketli, tek dozlu, farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışmasında, etinil östradiol ve norgestimat içeren doğum kontrol hapı ile eşzamanlı olarak verilen subkutan 140 mg KUZELVA uygulaması kombine doğum kontrol hapının farmakokinetiğini etkilememiştir.

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen randomize, tek dozlu, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada sumatriptan ile eşzamanlı olarak verilen 140 mg intravenöz KUZELVA uygulaması tek başına sumatritpana kıyasla istirahat halinde kan basıncı üzerinde bir etki göstermemiştir. KUZELVA sumatriptanın farmakokinetiği üzerinde bir etkiye sahip bulunmamıştır.

Erenumab sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilmez ve sitokrom P450 enzimi ekspresyonu veya aktivitesini etkileyebilecek pro-enflamatuar sitokinlerde belirgin değişikliklere neden olması olası değildir. Sonuç olarak, sitokrom P450 enzimlerinin substratları, indükleyicileri veya inhibitörleri olan eşzamanlı ilaçlarla etkileşimler olası değildir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye**
Gebelik kategorisi: B

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Sağlıklı kadın gönüllülerde yürütülen ilaç etkileşimi çalışmalarında KUZELVA'nın kombine doğum kontrol hapının farmakokinetiğini etkilemediği görülmüştür (bkz. Bölüm 4.5).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için KUZELVA tedavisi sırasında özel bir gereklilik bulunmamaktadır. Hamilelik tespit edilirse, KUZELVA yalnızca potansiyel faydalar fetüs için potansiyel risklere gerekçe sağlıyorsa kullanılmalıdır.

**Gebelik dönemi**
KUZELVA için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

**Laktasyon dönemi**
Erenumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan IgG'lerinin doğumdan sonraki ilk birkaç gün anne sütüne geçtiği, sonrasında kısa bir süre içinde düşük konsantrasyonlara düştüğü bilinmektedir; sonuç olarak, bu kısa süre içinde emzirilen bebek için oluşabilecek bir risk olasılık dışı bırakılamamaktadır. Sonrasında emzirme sırasında KUZELVA kullanımı, sadece klinik durum bunu gerektiriyorsa düşünülmelidir.

**Üreme yeteneği/Fertilite**
Hayvan çalışmaları kadın ve erkek fertilitesi üzerinde bir etki olmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
KUZELVA'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde herhangi bir etkiye sahip olması beklenmemektedir veya görülebilecek etki ihmal edilebilir düzeydedir.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Toplamda 2500'ün üzerine hasta (2600 hasta yılından fazla) ruhsatlandırma çalışmalarında KUZELVA ile tedavi edilmiştir. Bunlar arasında 1300'den fazla hastada maruziyet en az 12 ay olmuştur ve 218 hasta 5 yıl boyunca ilaca maruz kalmıştır. KUZELVA'nın genel güvenlilik profilinin, 5 yıllık uzun süreli açık etiketli tedavi dönemi boyunca tutarlı olduğu görülmüştür.

70 mg ve 140 mg için bildirilen advers ilaç reaksiyonları enjeksiyon yeri reaksiyonları (%5,6/%4,5), kabızlık (%1,3/%3,2), kas spazmları (%0,1/%2,0) ve kaşıntıdır (%0,7/%1,8). Reaksiyonların çoğu hafif veya orta şiddette olmuştur. Bu çalışmalarda hastaların %2'sinden azı advers olaylar nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 1'de çalışmaların 12 haftalık plasebo kontrollü periyotları sırasında KUZELVA ile tedavi edilen hastalarda meydana gelmiş tüm ilaç advers reaksiyonları özetlenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları sıklığa göre, en sık reaksiyon ilk belirtilecek şekilde sıralanmıştır. Her bir sıklık gruplaması içinde, ilaç advers reaksiyonları ciddiliğine göre azalan sıralamada sunulmaktadır.

İstenmeyen etkiler MedDRA sistem organ sınıfına göre listelidir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila 1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmeyen (eldeki veriler ile bilinemeyen). Her bir sıklık gruplandırması içinde advers olaylar azalan ciddiyetlerine göre derecelendirilir.

**Tablo 1 Sıklık ve organ sınıfına göre advers ilaç reaksiyonları**

| Sistem Organ Sınıfı | Advers reaksiyon | Sıklık kategorisi |
|---|---|---|
| **Bağışıklık sistemi hastalıkları** | Anafilaksi, anjiyoödem, döküntü, şişme/ödem ve ürtikeri de içeren hipersensitivite reaksiyonları[a] | Yaygın |
| **Vasküler hastalıklar** | Hipertansiyon | Bilinmiyor |

| | | |
|---|---|---|
| **Gastrointestinal hastalıklar** | Kabızlık<br>Ağız yaraları[b] | Yaygın<br>Bilinmiyor |
| **Deri ve deri altı doku hastalıkları** | Kaşıntı[c] | Yaygın |
| | Alopesi<br>Deri döküntüsü[d] | Bilinmiyor |
| **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları** | Kas spazmları | Yaygın |
| **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar** | Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları[a] | Yaygın |

[a] "Seçili advers reaksiyonların tanımı" bölümüne bakınız.
[b] Ağız yaraları; stomatit, ağız ülserasyonu ve oral mukozada kabarcıklar şeklindeki tercih edilen terimleri kapsamaktadır.
[c] Kaşıntı jeneralize kaşıntı, kaşıntı ve kaşıntılı döküntü tercih edilen terimlerini içerir.
[d] Deri döküntüsü; papular deri döküntüsü, eksfolyatif deri döküntüsü, eritematöz deri döküntüsü, ürtiker ve kabarcıklar şeklindeki tercih edilen terimleri kapsamaktadır.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
Çalışmaların birleştirilen 12 haftalık plasebo kontrollü fazında enjeksiyon yeri reaksiyonları hafif ve çoğunlukla geçici olmuştur. 70 mg doz kullanan bir hasta uygulama yerinde döküntü dolayısıyla çalışmadan ayrılmıştır. En sık enjeksiyon yeri reaksiyonları lokalize ağrı, eritem ve kaşıntıdır. Enjeksiyon yerinde ağrı tipik olarak uygulamadan sonraki 1 saat içinde dinmiştir.

Kutanöz ve hipersensitivite reaksiyonları
Çalışmaların 12 haftalık plasebo kontrollü entegre fazında ciddi olmayan döküntü, kaşıntı ve şişme/ödem vakaları gözlenmiş olup bunlar vakaların çoğunda hafiftir ve tedaviden ayrılmaya neden olmamıştır.

Pazarlama sonrası düzende, anafilaksi ve anjiyoödem vakaları gözlenmiştir.

İmmünojenisite
Klinik çalışmaların çift kör tedavi fazı sırasında, anti-erenumab antikor gelişimi insidansı, 70 mg dozda erenumab alanlarda (bu kişilerin 3'ünde *in vitro* nötralizan aktivite vardır) %6.3 (56/884) ve 140 mg dozda erenumab alanlarda (bu kişilerin hiçbirisinde *in vitro* nötralizan aktivite yoktur) %2.6'dır (13/504). Tedavinin 256 haftaya kadar sürdüğü bir açık etiketli çalışmada, anti-erenumab antikor gelişimi insidansı, tüm çalışma boyunca yalnızca 70 mg ya da 140 mg KUZELVA almış hastalarda %11.0 (25/225) olarak belirlenmiştir (bu kişilerin 2'sinde *in vitro* nötralizan aktivite vardır). Anti-erenumab antikor gelişiminin, KUZELVA'nın etkililik ya da güvenliliği üzerinde bir etkisi olmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.
Klinik çalışmalarda 280 mg'a varan dozlar hiçbir doz kısıtlayıcı toksisite kanıtına rastlanmaksızın subkutan olarak uygulanmıştır.
Doz aşımı durumunda hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gerektiği şekilde destekleyici önlemler tesis edilmelidir.

# 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

## 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler, anti-migren preparatları
ATC kodu: N02CD01

Erenumab, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) reseptörüne bağlanan bir insan monoklonal antikordur. CGRP reseptörü, trigeminal gangliyon gibi migren patofizyolojisi ile ilgili bölgelerde bulunur. Erenumab güçlü bir şekilde ve spesifik olarak CGRP bağlanması ile yarışır ve CGRP reseptöründe fonksiyonunu inhibe eder ve kalsitonin ailesinin diğer üyelerine karşı anlamlı farmakolojik aktiviteye sahip değildir.

CGRP, nosiseptif sinyalizasyonu düzenleyen bir nöropeptid ve migren patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiş bir vazodilatördür. Diğer nöropeptidlerin tersine, CGRP düzeylerinin migren sırasında anlamlı olarak arttığı ve baş ağrısında hafifleme ile normale döndüğü gösterilmiştir. İntravenöz CGRP infüzyonu hastalarda migren benzeri baş ağrısını indükleyerek, CGRP'nin migrende nedensel bir rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir.

CGRP etkilerinin inhibe edilmesi, teorik olarak, iskemik ilişkili durumlarda kompansatör vazodilatasyonu hafifletebilir. Bir çalışmada, kontrollü egzersiz koşulları altında, stabil anjinası olan gönüllülerde tek bir intravenöz 140 mg KUZELVA dozunun etkileri değerlendirilmiştir. KUZELVA, bu hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında benzer egzersiz süresi göstermiştir ve miyokard iskemisini kötüleştirmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

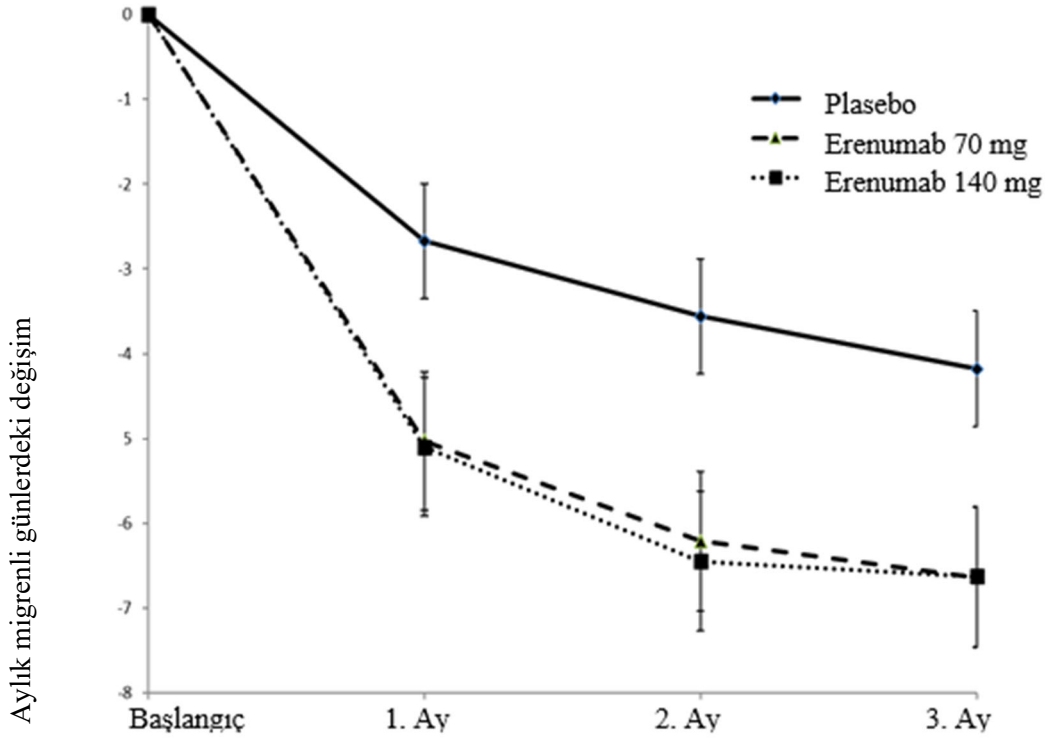
KUZELVA (erenumab), migren spektrumu genelinde kronik ve epizodik migrende iki pivotal çalışmada migren profilaksisi için değerlendirilmiştir. İki çalışmada da çalışmaya kaydedilen hastalarda Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (ICHD-III) [International Classification of Headache Disorders (ICHD-III)] tanısal kriterlerine göre en az 12 aylık migren öyküsü (auralı veya aurasız) söz konusudur. Yaşlı hastalar (>65 yaş), kronik migren çalışmasında opioid aşırı kullanımı olan hastalar, epizodik migren çalışmasında ilaç aşırı kullanımı olan hastalar ve ayrıca önceden mevcut miyokard enfarktüsü, inmesi, geçici iskemik atakları, stabil olmayan anjinası olan, tarama öncesindeki 12 ay içerisinde koroner arter bypass ameliyatı veya diğer re-vaskülerizasyon prosedürleri geçirmiş olan hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Yetersiz kontrollü hipertansiyonu olan ya da BMI'si >40 olan hastalar Çalışma 1 dışında tutulmuştur.

*Kronik migren*

*Çalışma 1*

Erenumab, auralı veya aurasız migrenli (ayda ≥ 15 baş ağrılı gün ve ayda ≥ 8 migrenli gün) hastalarda randomize, çok merkezli, 12 haftalık, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada kronik migrenin profilaksisi için monoterapi olarak değerlendirilmiştir.
667 hasta, akut ilaç aşırı kullanımı (toplam hastaların %41'inde mevcut) varlığına göre katmanlandırılarak 3:2:2 oranında plasebo (n = 286) veya 70 mg (n = 191) veya 140 mg (n = 190) erenumab almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma sırasında hastaların akut baş ağrısı tedavileri kullanmalarına izin verilmiştir.
Demografik özellikler ve çalışma başlangıcındaki hastalık karakteristikleri çalışma kolları arasında dengeli ve birbirine yakın olmuştur. Hastaların medyan yaşı 43 olup %83'ü kadın ve %94'ü beyazdır. Çalışma başlangıcında ortalama migren sıklığı yaklaşık ayda 18 migrenli gündür. Genel olarak %68'i etkisizlik veya kötü tolerabilite nedeniyle bir veya daha fazla önceki profilaktik farmakoterapi ile başarısızlık yaşamıştır ve %49'u etkisizlik veya kötü tolerabilite nedeniyle iki veya daha fazla önceki profilaktik farmakoterapi ile başarısızlık yaşamıştır. Erenumab kollarında toplam 366 (%96) hasta ve plasebo kolunda 265 (%93) hasta çalışmayı tamamlamıştır (başka bir deyişle 12. hafta değerlendirmesini tamamlamıştır).
1.ay için aylık analizde, ortalama aylık migrenli günlerde plaseboya göre azalma gözlenmiştir ve bir takip amaçlı haftalık analizde erenumab etki başlangıcı, uygulamanın ilk haftasından itibaren görülmüştür.

**Şekil 1 Çalışma 1'de[a] zaman içinde aylık migrenli günlerde başlangıca göre değişiklik (3. ayda birincil sonlanım noktası dahil)**



**Tablo 2 Çalışma 1'de 12. haftada etkililik ve hasta tarafından bildirilen sonuçlarda başlangıca göre değişiklik**

| | KUZELVA (erenumab) 140 mg (n = 187) | KUZELVA (erenumab) 70 mg (n = 188) | Plasebo (n = 281) | Tedavi farkı (%95 GA) | p-değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| **Etkililik sonuçları** | | | | | |
| **MMD**<br>Ortalama değişiklik (%95 GA)<br>Başlangıç (SS) | -6,6 (-7,4; -5,8)<br>17,8 (4,7) | -6,6 (-7,5; -5,8)<br>17,9 (4,4) | -4,2 (-4,9; -3,5)<br>18,2 (4,7) | İkisi de -2,5 (-3,5, -1,4) | İkisi de <0,001 |
| **≥%50 MMD yanıtı verenler**<br>Yüzde [%] | %41,2 | %39,9 | %23,5 | Geçerli değil | İkisi de <0,001[a,d] |
| **≥%75 MMD yanıtı verenler**<br>Yüzde [%] | %20,9 | %17,0 | %7,8 | Geçerli değil | Geçerli değil [b] |
| **Aylık akut migrene özgü ilaçlı günler**<br>Ortalama değişiklik (%95 GA)<br>Başlangıç (SS) | -4,1 (-4,7; -3,6)<br>9,7 (7,0) | -3,5 (-4,0; -2,9)<br>8,8 (7,2) | -1,6 (-2,1; -1,1)<br>9,5 (7,6) | 70 mg: -1,9 (-2,6; -1,1)<br>140 mg: -2,6 (-3,3; -1,8) | İkisi de <0,001[a] |
| **Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümleri** | | | | | |
| **HIT-6**<br>Ortalama değişiklik (%95 GA) | -5,6 (-6,5; -4,6) | -5,6 (-6,5; -4,6) | -3,1 (-3,9; -2,3) | 70 mg: -2,5 (-3,7; -1,2)<br>140 mg: -2,5 (-3,7; -1,2) | Geçerli değil [b] |
| **MIDAS toplamı**<br>Ortalama değişiklik [c] (%95 GA) | -19,8 (-25,6; -14,0) | -19,4 (-25,2; -13,6) | -7,54 (-12,4; -2,7) | 70 mg: -11,9 (-19,3; -4,4)<br>140 mg: -12,2 (-19,7; -4,8) | Geçerli değil [b] |

GA = güven aralığı; MMD = aylık migrenli günler; HIT-6 = Baş Ağrısı Etki Testi; MIDAS = Migren Disabilite Değerlendirmesi;

[a] İkincil sonlanım noktaları için tüm p-değerleri düzeltilmemiş p-değerleri olarak bildirilir ve çoklu karşılaştırmalar için düzeltme sonrasında istatistiksel olarak anlamlıdır.

[b] Araştırma sonlanım noktaları için p-değeri verilmemektedir.

[c] HIT-6 için: 12 haftalık çift kör tedavi fazının son 4 haftasında başlangıca göre değişiklik ve azalma değerlendirilmiştir. MIDAS için: 12 haftada başlangıca göre değişiklik ve azalma değerlendirilmiştir. Veri toplama için 3 aylık bir geri çağırma periyodu kullanılmıştır.

[d] p değeri, olasılık oranlarına dayalı hesaplanmıştır.

Bir veya daha fazla profilaktik farmakoterapi ile başarısızlık yaşayan hastalarda gözlenen aylık migrenli günlerde (MMD) azalma bakımından tedavi farkı, erenumab 140 mg ile plasebo arasında -3,3 gün (%95 GA: -4,6, -2,1) iken erenumab 70 mg ile plasebo arasında -2,5 gün (%95 GA: -3,8, -1,2) olmuştur. İki veya daha fazla profilaktik farmakoterapi ile başarısızlık yaşayan hastalarda bu fark, erenumab 140 mg ile plasebo arasında -4,3 gün (%95 GA: -5,8, -2,8), erenumab 70 mg ile plasebo arasında ise -2,7 gündür (%95 GA: -4,2, -1,2). Ayrıca, bir veya daha fazla profilaktik farmakoterapi ile başarısızlık yaşayan hastalar arasında MMD'de en az %50 azalma elde eden hastaların oranı, plasebo ile karşılaştırıldığında erenumab ile tedavi edilenlerde daha yüksektir (140 mg için %40,8, 70 mg için %34,7 karşısında plasebo için %17,3); olasılık oranları 140 mg için 3,3 (%95 GA: 2,0, 5,5) ve 70 mg için 2,6'dır (%95 GA: 1,6, 4,5). İki veya daha fazla profilaktik farmakoterapi ile başarısızlık yaşayan hastalarda bu oran 140 mg için 541,3 ve 70 mg için %35,6 karşısında plasebo için %14,2 olup olasılık oranları sırasıyla 4,2 (%95 GA: 2,2, 7,9) ve 3,5'tir (%95 GA: 1,8, 6,6).

Çalışmada hastaların yaklaşık %41'inde ilaç aşırı kullanımı mevcuttur. Bu hastalarda MMD azalması bakımından erenumab 140 mg ile plasebo arasında ve erenumab 70 mg ile plasebo arasında gözlenen tedavi farkı her iki durumda da -3,1 gündür (%95 GA: -4,8, -1,4); akut migrene özgü ilaç alınan günlerde azalma bakımından tedavi farkı ise 140 mg için -2,8 (%95 GA: -4,2, -1,4), 70 mg için ise -3,3'tür (%95 GA: -4,7, -1,9). Erenumab grubunda plaseboya karşı en az %50 MMD azalması elde eden hastaların oranı daha yüksektir (140 mg için %34,6, 70 mg için 36,4 karşısında plasebo için %17,7) ve olasılık oranları sırasıyla 2,5 (%95 GA: 1,3, 4,9) ve 2,7'dir (%95 GA: 1,4, 5,2)
Hastaların 70 mg ve/veya 140 mg erenumab aldığı Çalışma 1'in bir yıllık açık etiketli uzatma fazında etkililik 1 yıla kadar sürdürülmüştür. Hastaların %74,1'i 52 haftalık uzatma fazını tamamlamıştır. İki doz genelinde birleştirildiğinde, temel çalışmanın başlangıcına göre 52 hafta sonra -9,3'lük bir MMD azalması gözlenmiştir. Çalışmayı tamamlayan hastaların %59'u çalışmanın son ayında %50 yanıt elde etmiştir.

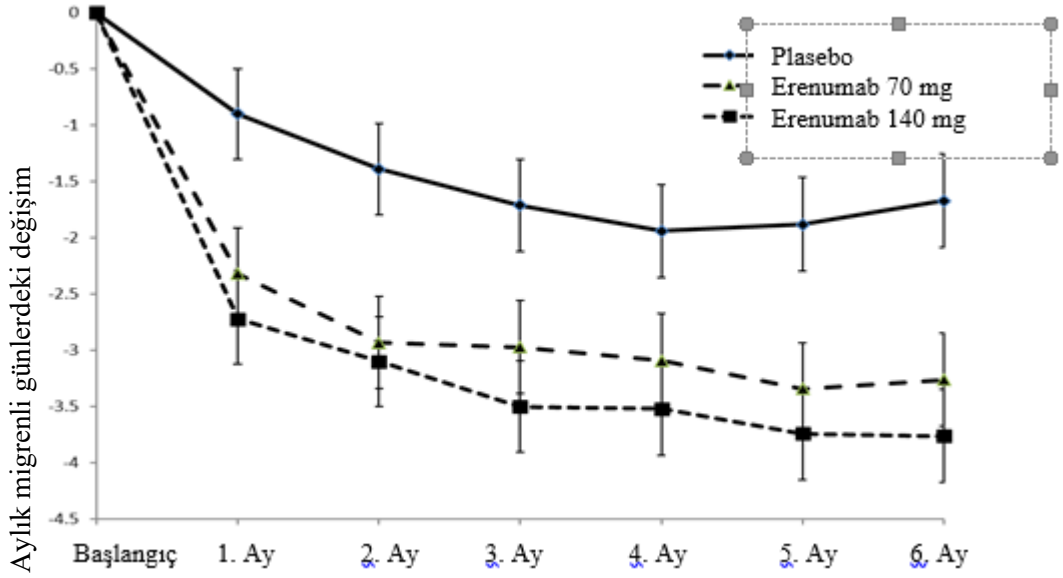
<u>*Epizodik migren*</u>
*Çalışma 2*
Erenumab, auralı veya aurasız migrenli (ayda 4-14 migrenli gün) hastalarda randomize, çok merkezli, 24 haftalık, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada epizodik migrenin profilaksisi için değerlendirilmiştir.

995 hasta, 1:1:1 oranında 140 mg (n = 319) veya 70 mg (n = 317) erenumab veya plasebo (n = 319) almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma sırasında hastaların akut baş ağrısı tedavileri kullanmalarına izin verilmiştir.

Demografik özellikler ve çalışma başlangıcındaki hastalık karakteristikleri çalışma kolları arasında dengeli ve birbirine yakın olmuştur. Hastaların medyan yaşı 42 olup %85'i kadın ve %89'u beyazdır. Çalışma başlangıcında ortalama migren sıklığı yaklaşık ayda 8 migrenli gündür. Genel olarak %39'u etkisizlik veya kötü tolerabilite nedeniyle bir veya daha fazla önceki profilaktik farmakoterapi ile başarısızlık yaşamıştır. Toplamda 140 mg'da 294 (%92) hasta, 70 mg kolunda 287 (%91) ve plasebo kolunda 284 (%89) hasta çalışmanın çift kör fazını tamamlamıştır.

Erenumab ile tedavi edilen hastalarda, plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında, Ay 4'ten 6'ya kadar migrenli günlerin sıklığında başlangıca göre klinik olarak ve istatistiksel açıdan anlamlı azalma olmuştur (Şekil 2). 1. aydan itibaren plasebodan farklılıklar gözlenmiştir.

**Şekil 2 Çalışma 2'de zaman içinde aylık migrenli günlerde başlangıca göre değişiklik (Ay 4, 5 ve 6'da birincil sonlanım noktası dahil)**




**Tablo 3 Çalışma 2'de Hafta 13-24'te etkililikte ve hastalar tarafından bildirilen sonuçlarda başlangıca göre değişiklik**

| | **KUZELVA (erenumab) 140 mg (n = 318)** | **KUZELVA (erenumab) 70 mg (n = 312)** | **Plasebo (n = 316)** | **Tedavi farkı (%95 GA)** | **p-değeri** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Etkililik sonuçları** | | | | | |
| **MMD**<br>Ortalama değişiklik (%95 GA)<br>Başlangıç (SS) | -3,7 (-4,0; -3,3)<br>8,3 (2,5) | -3,2 (-3,6; -2,9)<br>8,3 (2,5) | -1,8 (-2,2; -1,5)<br>8,2 (2,5) | 70 mg: -1,4 (-1,9; -0,9)<br>140 mg: -1,9 (-2,3; -1,4) | İkisi de <0,001 |
| **≥%50 MMD yanıtı verenler**<br>Yüzde [%] | %50,0 | %43,3 | %26,6 | Geçerli değil | İkisi de <0,001[a,d] |
| **≥%75 MMD yanıtı verenler**<br>Yüzde [%] | %22,0 | %20,8 | %7,9 | Geçerli değil | Geçerli değil [b] |
| **Aylık akut migrene özgü ilaçlı günler**<br>Ortalama değişiklik (%95 GA)<br>Başlangıç (SS) | -1,6 (-1,8; -1,4)<br>3,4 (3,5) | -1,1 (-1,3; -0,9)<br>3,2 (3,4) | -0,2 (-0,4; -0,0)<br>3,4 (3,4) | 70 mg: -0,9 (-1,2; -0,6)<br>140 mg: -1,4 (-1,7; -1,1) | İkisi de <0,001[a] |

| **Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümleri** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **HIT-6**<br>Ortalama değişiklik<br>(%95 GA) | -6,9<br>(-7,6; -6,3) | -6,7<br>(-7,4; -6,0) | -4,6<br>(-5,3; -4,0) | 70 mg:<br>-2,1 (-3,0; -1,1)<br>140 mg:<br>-2,3 (-3,2; -1,3) | Geçerli değil [b] |
| **MIDAS toplamı**<br>Ortalama değişiklik [c]<br>(%95 GA) | -7,5<br>(-8,3; -6,6) | -6,7<br>(-7,6; -5,9) | -4,6<br>(-5,5; -3,8) | 70 mg:<br>-2,1 (-3,3; -0,9)<br>140 mg:<br>-2,8 (-4,0; -1,7) | Geçerli değil [b] |

GA = güven aralığı; MMD = aylık migrenli günler; HIT-6 = Baş Ağrısı Etki Testi; MIDAS = Migren Disabilite Değerlendirmesi;
[a] İkincil sonlanım noktaları için tüm p-değerleri düzeltilmemiş p-değerleri olarak bildirilir ve çoklu karşılaştırmalar için düzeltme sonrasında istatistiksel olarak anlamlıdır.
[b] Araştırma sonlanım noktaları için p değeri verilmemektedir.
[c] HIT-6 için: 12 haftalık çift kör tedavi fazının son 4 haftasında başlangıca göre değişiklik ve azalma değerlendirilmiştir. MIDAS için: 24 haftada başlangıca göre değişiklik ve azalma değerlendirilmiştir. Veri toplama için 1 aylık bir geri çağırma periyodu kullanılmıştır.
[d] p değeri, olasılık oranlarına dayalı hesaplanmıştır.

Bir veya daha fazla profilaktik farmakoterapi ile başarısızlık yaşayan hastalarda gözlenen aylık migrenli günlerde (MMD) azalma bakımından tedavi farkı, erenumab 140 mg ile plasebo arasında -2,5 (%95 GA: -3,4, -1,7) iken erenumab 70 mg ile plasebo arasında -2,0 (%95 GA: -2,8, -1,2) olmuştur. Ayrıca, MMD'de en az %50 azalma elde eden hastaların oranı, plasebo ile karşılaştırıldığında erenumab ile tedavi edilenlerde daha yüksektir (140 mg için %39,7, 70 mg için %38,6 karşısında; olasılık oranları sırasıyla 3,1 (%95 GA: 1,7, 5,5) ve 2,9'dur (%95 GA: 1,6, 5,3).

Çalışma 2'nin yeniden randomizasyon kısmında etkililik 1 yıla kadar sürdürülmüştür. Hastalar aktif tedavi fazında (ATP) 70 mg veya 140 mg erenumaba yeniden randomize edilmiştir. %79,8'i, 52 haftaya kadar devam eden tüm çalışmayı tamamlamıştır. Aylık migrenli günlerde başlangıçtan hafta 52'ye kadarki azalma 70 mg ATP grubunda -4,22 ve 140 mg ATP grubunda -4,64. olmuştur Hafta 52'de MMD'de başlangıca göre ≥ %50 azalma elde eden gönüllülerin oranı 70 mg ATP grubunda %61,0 ve 140 mg ATP grubunda %64,9 bulunmuştur.

*Uzun vadeli takip çalışması*
Plasebo kontrollü bir çalışmayı takiben, 383 hasta başlangıçta erenumab 70 mg'ın uygulandığı (medyan maruziyet: 2.0 yıl) 5 yıl süreli bir açık etiketli tedavi fazına devam etmiş, bu hastaların 250'si dozunu 140 mg'a çıkarmıştır (medyan maruziyet: 2.7 yıl). 214 hasta 5 yıllık açık etiketli tedavi fazını tamamlamıştır. 383 hasta içinde 168 hasta (%43.9) tedaviyi bırakmıştır; en yaygın nedenler şunlardır: Hasta talebi (84 hasta; %21.9), advers olaylar (19 hasta; %5.0), takipten çıkma (14 hasta; %3.7) ve etkililik olmaması (12 hasta; %3.1). Elde edilen bulgular, çalışmanın açık etiketli tedavi fazında etkililiğin 5 yıla kadar sürdürüldüğüne işaret etmektedir.

Pediatrik popülasyon
Pediatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

Erenumab CGRP-R'ye bağlanma sonucunda doğrusal olmayan kinetik sergiler.

Öte yandan, terapötik açıdan ilgili dozlarda, her 4 haftada bir subkutan doz uygulamasını takiben erenumabın farmakokinetiği CGRP-R'ye bağlanmanın doyması nedeniyle büyük bir çoğunlukla doğrusaldır. Sağlıklı gönüllülerde ayda bir kez 140 mg doz ve ayda bir kez 70 mg dozun subkutan uygulanması sırasıyla 15,8 (4,8) µg/ml ve 6,1 (2,1) µg/ml'lik $C_{maks}$ ortalaması (standart sapma [SS]) ve sırasıyla 505 (139) gün*µg/ml ve 159 (58) gün*µg/ml'lik $EEA_{son}$ ortalaması (SS) ile sonuçlanmıştır.
Her 4 haftada bir subkutan uygulanan 140 mg'lık dozları takiben çukur serum konsantrasyonlarında 2 kattan az birikim gözlenmiş ve serum çukur konsantrasyonları doz uygulamanın 12. haftası itibariyle kararlı duruma yaklaşmıştır.

Emilim
Sağlıklı erişkinlere uygulanan 140 mg veya 70 mg erenumab tek subkutan dozundan sonra medyan pik serum konsantrasyonlarına 4 ila 6 gün içinde ulaşılmıştır; tahmini mutlak biyoyararlanım %82 olmuştur.

Dağılım
140 mg'lık tek intravenöz dozu takiben, terminal faz (Vz) sırasında ortalama (SS) kararlı durum dağılım hacminin 3,86 (0,77) l olduğu hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon / Eliminasyon
Erenumab için iki eliminasyon fazı gözlenmiştir. Düşük konsantrasyonlarda, eliminasyon baskın olarak hedefe (CGRP-R) doyurulabilir bağlanma ileyken, daha yüksek konsantrasyonlarda erenumab eliminasyonu büyük oranda spesifik olmayan proteolitik yolakladır. Doz uygulama periyodu boyunca erenumab, 28 günlük efektif yarılanma ömrü ile spesifik olmayan proteolitik yolakla elimine olmuştur.

Özel popülasyonlar
Erenumabın farmakokinetiği, popülasyon FK analizi temelinde yaş, cinsiyet, ırk, migren alt tipi (epizodik veya kronik migren) veya kreatinin klirensinden etkilenmemiştir.
65 yaş ve üzerindeki hastalarda daha genç gönüllülerden farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için yeterli veri yoktur. Bu nedenle bu hastalarda doz için herhangi bir ayarlama önerilmemektedir.

Böbrek bozukluğu olan hastalar:
Şiddetli böbrek bozukluğu (eGFR <30 ml/dakika/1,73 $m^2$) olan hastalar araştırılmamıştır. KUZELVA klinik çalışmalarından birleştirilmiş verilerde popülasyon farmakokinetiği analizi normal böbrek fonksiyonu olanlara kıyasla hafif veya orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda erenumabın farmakokinetiğinde bir farkı ortaya koymamıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer bozukluğu olan hastalar:
Karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışma yürütülmemiştir. Bir insan immünoglobulin G olan erenumab sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilmez ve hepatik klirens erenumab için majör bir klirens yolağı olmadığından hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda dozda ayarlama gerekli değildir (Bkz. Bölüm 4.2).

## 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, üreme ve gelişim toksisitesi konvansiyonel çalışmaları temelinde insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Erenumab ile karsinojenisite çalışmaları yürütülmemiştir. Erenumab kemirgenlerde farmakolojik olarak aktif değildir. Sinomolgus maymunlarda biyolojik aktiviteye sahip olmakla birlikte, bu tür tümörijenik riskin değerlendirilmesi için uygun bir model değildir. Erenumabın mutajenik potansiyeli değerlendirilmemiştir; öte yandan monoklonal antikorların DNA veya kromozomları değiştirmesi beklenmemektedir.

Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, serum EAA'sı temelinde her 4 haftada bir 140 mg'lık ve 70 mg'lık klinik dozdan 123 kat ve 246 kat daha yüksek sistemik maruziyetlerde 6 aya kadar haftada iki kez subkutan olarak 150 mg/kg'a varan dozların uygulandığı cinsel olgunluğa erişmiş maymunlarda advers etkiler gözlenmemiştir. Bu çalışmalarda vekil fertilite belirteçleri (üreme organlarında anatomik patoloji veya histopatolojik değişiklikler) üzerinde advers etkiler de görülmemiştir.

Sinomolgus maymunlarında yürütülen bir üreme çalışmasında, EAA temelinde her 4 haftada bir 140 mg ve 70 mg'lık doz uygulama rejimi ile erenumab kullanan hastalarda elde edilenden 17 kat ve 34 kat daha yüksek maruziyet düzeylerinde gebelik boyunca erenumab dozu uygulandığında gebelik, embriyo-fetal veya post-natal gelişim (6 aylık yaşa kadar) üzerinde hiçbir etki görülmemiştir. Bebek maymunlarda doğumda ölçülebilir erenumab serum konsantrasyonları gözlenerek, erenumabın diğer IgG antikorları gibi plasental bariyerden geçtiği gözlenmiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Sukroz
Polisorbat 80
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Glasiyal asetik asit
Enjeksiyonluk su

### 6.2 Geçimsizlikler
Geçimlilik çalışmaları yokluğunda, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### 6.3 Raf ömrü
24 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar
Buzdolabında (2°C-8°C) saklayın. Dondurmayın.
Nemden ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.
Oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) saklama 14 günü aşmamalıdır.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
KUZELVA paslanmaz çelik iğne ve iğne kapağı (lateks içeren kauçuk) ile kullanıma hazır enjektörde (Tip 1 cam) tedarik edilir.
KUZELVA, 1 kullanıma hazır enjektör içeren paketler halinde tedarik edilir.

### 6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Limited Şirketi
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah.
Şehit Sinan Eroğlu Cad. No:6 34805
Kavacık / Beykoz / İstanbul

## 8. RUHSAT NUMARASI

2021/43

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

10.03.2021

## 10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

.....