



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-67257497-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-67257497-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la rectificación de los errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición N° DI-2021-5072-APN-ANMAT#MS por la cual se autorizó para la especialidad medicinal AIMOVIG®/Erenumab, inscripta bajo el Certificado N° 58.883.

Que los errores recaen en el número de “IF” del prospecto autorizado en el Artículo 1°.

Que dichos errores materiales se consideran subsanables en los términos del Artículo 101 del Reglamento de Procedimiento Administrativo, Decreto N° 1759/72 (t.o.2017).

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección del *Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.*

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Rectifícase el Artículo 1º de la Disposición N° DI-2021-5072-APN-ANMAT#MS donde dice: “IF-2021-52837721-APN-DECBR#ANMAT debe decir: IF-2021-85301845-APN-DGA#ANMAT”.

ARTÍCULO 2º- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.883 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado haciendo entrega de la presente Disposición. Cumplido, archívese.

EX-2021-67257497-APN-DGA#ANMAT

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.09.29 10:37:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.29 10:37:47 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

AIMOVIG®

ERENUMAB

Solución inyectable

Industria estadounidense

Uso subcutáneo

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Aimovig® 70 mg/ml

Cada lapicera precargada (Autoinyector) / jeringa prellenada con solución inyectable contiene:

Erenumab.....70 mg

Excipientes: sacarosa 73 mg, ácido acético glacial 1,5 mg, polisorbato 80 0,10 mg, hidróxido de sodio c.s.p. pH, agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

Aimovig® 140 mg/ml

Cada lapicera precargada (Autoinyector) / jeringa prellenada con solución inyectable contiene:

Erenumab.....140 mg

Excipientes: sacarosa 65 mg, ácido acético glacial 2,0 mg, polisorbato 80 0,10 mg, hidróxido de sodio c.s.p. pH, agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (anticuerpo anti-CGRP-R). Código ATC: N02CD01

INDICACIONES

Aimovig® está indicado para el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos.

Se entiende por profiláctico la reducción de la frecuencia y del impacto de la migraña.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El erenumab es un anticuerpo monoclonal humano antagonista dirigido contra el receptor del CGRP. Carece de actividad farmacológica significativa en los receptores de la adrenomedulina, la calcitonina y la amilina y de actividad agonista en el receptor del CGRP.

El CGRP es un neuropéptido que modula la transducción de señales nociceptivas y un vasodilatador que se ha asociado a la fisiopatología de las migrañas.

A diferencia de otros neuropéptidos, las concentraciones de CGRP aumentan considerablemente durante la migraña y se normalizan con el alivio de la cefalea. La infusión intravenosa de CGRP induce en los pacientes una cefalea de tipo migrañoso, lo cual es un indicio de que el CGRP puede desempeñar un papel etiológico en la migraña.

El receptor del CGRP está localizado en lugares relacionados con la fisiopatología de la migraña. El erenumab compite de forma potente y específica por la unión del CGRP e inhibe la función de este último en su receptor específico (CGRP-R).

Efectos farmacodinámicos

En un estudio (20140254) aleatorizado, de doble ciego y comparativo con placebo en el que se evaluó el efecto de Aimovig® (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) en pacientes con angina de pecho estable, Aimovig® no redujo la duración del ejercicio en la prueba de ergometría en cinta en comparación con el placebo y no agravó la isquemia de miocardio en esos pacientes.

Propiedades farmacocinéticas

El erenumab presenta una cinética no lineal como resultado de su unión al CGRP-R. La administración subcutánea de una dosis de 70 mg y 140 mg a voluntarios sanos produjo una media (desviación estándar [DE]) de $C_{máx}$ de 6,1 (2,1) $\mu\text{g/ml}$ y 15,8 (4,8) $\mu\text{g/ml}$ respectivamente y una media (DE) de $ABC_{últ}$ de 159 (58) $\text{d}\cdot\mu\text{g/ml}$ y 505 (139) $\text{d}\cdot\mu\text{g/ml}$ respectivamente.

Se observó una acumulación inferior al doble en las concentraciones séricas mínimas ($C_{mín}$ [DE] 5,7 [3,1] y 6,2 [2,9] mcg/mL en sujetos con migraña episódica y crónica, respectivamente tras la administración subcutánea de dosis de 70 mg; $C_{mín}$ [DE] 12,8 [6,53] y 14,9 [6,45] $\mu\text{g/ml}$ para sujetos con migraña episódica y crónica, respectivamente tras la administración subcutánea de dosis de 140 mg) cada 4 semanas y las concentraciones mínimas tendían al equilibrio a las 12 semanas de administración.

La vida media efectiva de Aimovig® es de 28 días.

Absorción

Tras la administración de una sola dosis subcutánea de 70 mg o 140 mg de Aimovig® a voluntarios sanos, la mediana de concentración sérica máxima se alcanzó en aproximadamente 6 días. La biodisponibilidad absoluta estimada fue del 82%.

Distribución

Tras la administración de una sola dosis intravenosa de 140 mg se estimó que la media (DE) del volumen de distribución en estado de equilibrio era de 3,86 (0,77) litros.

Metabolismo y excreción

Se han observado dos fases de eliminación de Aimovig®. En concentraciones bajas, la eliminación se lleva a cabo principalmente por unión a la diana (CGRP-R), mientras que a concentraciones altas la eliminación se produce mayormente a través de una vía proteolítica inespecífica e insaturable.

Poblaciones específicas

Según un análisis farmacocinético poblacional, la edad, el sexo biológico, la raza, el subtipo de migraña (episódica o crónica) o la depuración de creatinina no afectan la farmacocinética del erenumab en las poblaciones aprobadas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Aimovig® se evaluó como tratamiento profiláctico de la migraña en tres estudios pivotaes sobre migraña episódica y crónica. Los estudios se realizaron en pacientes con

antecedentes de migraña, con o sin aura, según los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-III).

Se excluyeron de los estudios a los pacientes con infarto de miocardio preexistente, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, angina inestable, cirugía de derivación de la arteria coronaria u otros procedimientos de vascularización dentro de los 12 meses anteriores a la selección. Los pacientes con hipertensión mal controlada o IMC > 40 también fueron excluidos del estudio 1.

El tratamiento con Aimovig® produjo mejorías estadísticamente significativas y clínicamente trascendentes en criterios de eficacia claves con respecto al inicio en comparación con el placebo.

Migraña crónica

Estudio 1 (estudio 20120295)

Aimovig® se evaluó como tratamiento profiláctico de la migraña crónica en un estudio aleatorizado, multicéntrico, comparativo con placebo, de doble ciego y 12 semanas de duración. Los 667 pacientes con antecedentes de migraña con o sin aura (≥ 15 días con cefalea al mes, ≥ 8 días con migraña al mes) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir el placebo (n = 286), 70 mg de Aimovig® (n=191) o 140 mg de Aimovig® (n = 190) por vía subcutánea una vez al mes durante 12 semanas.

La aleatorización se estratificó por región (América del Norte frente a otras) y el uso excesivo de medicación aguda (presente en el 41% de los pacientes) y se excluyó a los pacientes con uso excesivo de opiáceos. La frecuencia media de migrañas al inicio era de unos 18 días con migraña al mes y similar en todos los grupos de tratamiento. Durante el estudio, se permitió que los pacientes usaran tratamientos contra la cefalea aguda tales como triptanos, derivados ergotamínicos y AINEs.

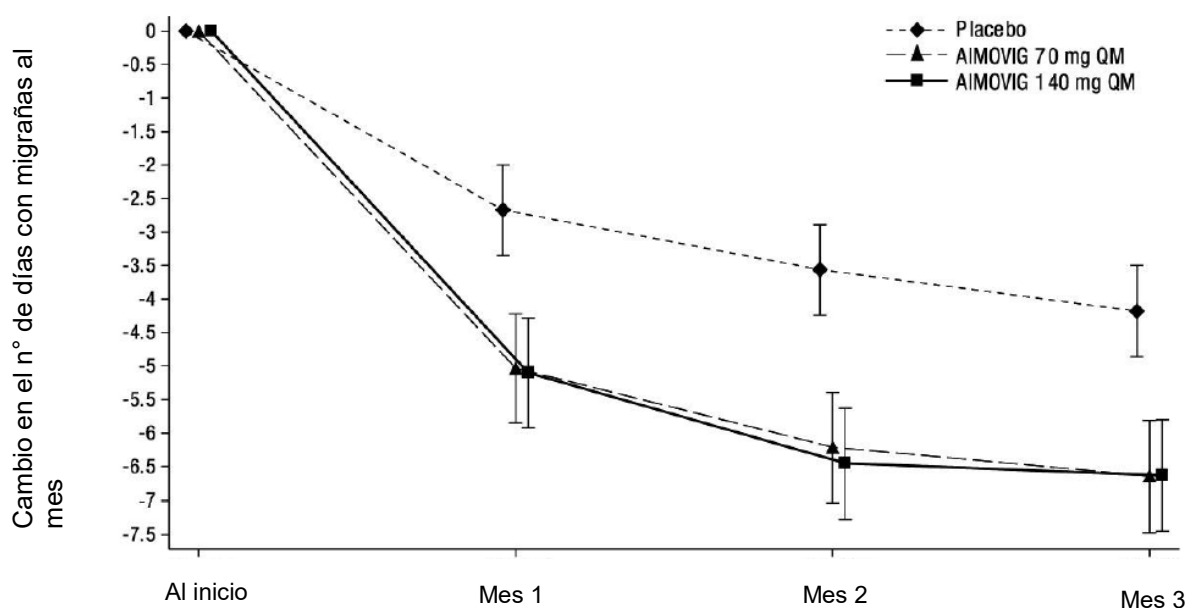
Los pacientes tenían una edad mediana de 43 años (rango: 18 a 66 años), el 83% era de sexo femenino y el 94% de raza blanca. Se aceptaron pacientes que no hubiesen respondido a un número de hasta 3 tratamientos profilácticos previos diferentes por falta de eficacia, pero no hubo límite en cuanto al número de fracasos previos por baja tolerabilidad. En general, en esta población de estudio, el 68% de los pacientes no había respondido a uno o más tratamientos profilácticos previos por falta de eficacia o baja tolerabilidad y el 49% no había respondido a dos o más tratamientos profilácticos previos por idénticos motivos. Además de excluir a los pacientes con uso excesivo de opiáceos, también se excluyó del estudio a los pacientes con uso concurrente de tratamientos profilácticos contra la migraña. Finalizaron el estudio (es decir, completaron la evaluación de la semana 12) 182 (96%) pacientes en el grupo de Aimovig® 140 mg, 184 (96%) pacientes en el grupo de Aimovig® 70 mg y 265 (93%) del grupo del placebo. De los 23 (3,4%) pacientes que interrumpieron el tratamiento, 2 del grupo de Aimovig®140 mg, ningún paciente en el grupo de Aimovig® 70 mg y 2 del grupo del placebo lo hicieron debido a eventos adversos.

El objetivo primario fue la medición de la variación con respecto al inicio del número de días mensuales con migraña durante el mes 3. Los objetivos secundarios incluyeron la determinación de los sujetos que lograron una reducción de entre el 50 y el 100% con respecto al inicio del número de días con migraña al mes (respondedores con $\geq 50\%$ de reducción), la variación con respecto al inicio del número de días mensuales con medicación específica contra la migraña aguda y la variación con respecto al inicio del número de horas de cefalea acumuladas al mes. En comparación con el placebo, el

tratamiento con Aimovig® produjo mejorías estadísticamente significativas y clínicamente trascendentes con respecto al inicio en el mes 3 en los criterios de eficacia, a excepción del número de horas de cefalea acumuladas al mes, como ilustran la Figura 1 y la Tabla 1.

Un análisis mensual reveló una reducción de la media de días mensuales con migraña con respecto al placebo ya al primer mes y un análisis de seguimiento semanal indicó que el efecto de Aimovig® podía comenzar a manifestarse incluso durante la primera semana de administración.

Figura 1: Variación con respecto al inicio del número de días con migraña al mes en el estudio 1^a



^a Se presentan las medias mínimo cuadráticas y los intervalos de confianza del 95%. El valor de p para la diferencia de medias mínimo cuadráticas entre el erenumab y el placebo evaluada en el tercer mes (criterio de valoración principal) fue < 0,001 para ambos grupos de dosis de Aimovig®.

Tabla 1 Resultados de eficacia del Estudio 1 en el mes 3

	Aimovig® 70 mg (n= 188)	Aimovig® 140 mg (n = 187)	Placebo (n = 281)	Diferencia en el tratamiento/ Razón de probabilidades	Valor p ^a
Días con migraña por mes (DMM)					
Cambio promedio ^b	-6,64	-6,63	-4,18	70 mg: -2,46 140 mg: -2,45	Ambos < 0,001
IC de 95 %	(-7,47, - 5,81)	(-7,45, - 5,80)	(-4,86, - 3,50)	70 mg: (-3,52, -1,39)	

				140 mg: (-3,51, -1,38)	
≥50 % de pacientes con respuesta en DMM					
%	39,9	41,2	23,5		
Razón de probabilidades ^c				70 mg: 2,18 140 mg: 2,34	Ambos < 0,001
IC de 95 %				70 mg: (1,46, 3,27) 140 mg: (1,56, 3,51)	
≥75 % de pacientes con respuesta en DMM^d					
%	17,0	20,9	7,8		N/A
Razón de probabilidades				70 mg: 2,43 140 mg: 3,13	
IC de 95 %				70 mg: (1,36, 4,33) 140 mg: (1,78, 5,48)	
Días de uso agudo de medicamentos específicos para la migraña por mes^e					
Cambio promedio ^b	-3,45	-4,13	-1,58	70 mg: -1,86 140 mg: -2,55	Ambos < 0,001
IC de 95 %	(-4,02, -2,87)	(-4,70, -3,56)	(-2,05, -1,11)	70 mg: (-2,60, -1,13) 140 mg: (-3,28, -1,82)	
Horas acumuladas con cefalea					
Cambio promedio ^b	-64,76	-74,53	-55,22	70 mg: -9,54 140 mg: -19,31	
IC de 95 %	(-78,34, -51,17)	(-88,05, -61,01)	(-66,38, -44,06)	70 mg: (-26,98, 7,90) 140 mg: (-36,71, -1,92)	ns
Criterios de valoración comunicados por el paciente					
HIT-6					
Cambio promedio ^f IC del 95%	-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) 140 mg: -2,5 (-3,7, -1,2)	N/A
MIDAS total					
Cambio promedio ^f IC del 95%	-19,41 (-25,19, -13,62)	-19,76 (-25,56, -13,97)	-7,54 (-12,40, -2,69)	70 mg: -11,86 (-19,34, -4,39) 140 mg: -12,22 (-19,64, -4,75)	N/A

IC = intervalo de confianza; DMM = días con migraña por mes; ns = no significativo.

- Todos los valores p se informan como valores p no ajustados y son estadísticamente significativos después del ajuste para varias comparaciones.
- El cambio promedio de mínimos cuadrados desde el inicio en el Mes 3, la diferencia en el tratamiento y el valor p se basan en un modelo de efectos lineales mixtos, incluidos grupo de tratamiento, valor mensual inicial, factores de estratificación (región [América del Norte vs. Europa] y abuso de medicamentos [presencia vs. ausencia]), visita programada e interacción del grupo de tratamiento con la visita programada, sin imputar los datos faltantes.
- La razón de probabilidades y el valor p para ≥ 50 % de los pacientes con respuesta en el Mes 3 se basan en una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel luego de imputar los datos faltantes como falta de respuesta.
- Análisis posterior a esto; no se realizó una comprobación de hipótesis.
- Los medicamentos específicos para la migraña incluyen triptanos y derivados de la ergotamina.
- La variación y la reducción con respecto al inicio se evaluaron en las últimas 4 semanas de la fase de tratamiento con doble ciego de 12 semanas de duración.

Un análisis pre-especificado indicó que las dosis de 70 mg y 140 mg de Aimovig® eran eficaces en los pacientes que habían recibido previamente tratamientos profilácticos para la migraña. En la Tabla 2, se brindan resultados por subgrupo del Estudio 1 en función de los fracasos profilácticos previos por falta de eficacia o por intolerancia, en un análisis pre-especificado.

Tabla 2 Resultados de eficacia del Estudio 1 en el Mes 3 en los subgrupos según fracaso profiláctico previo

	Aimovig® 70 mg (Pacientes sin fracasos/fracasos ≥ 1 medicación/fracaso ≥ 2 medicaciones, n=64/124/90)	Aimovig® 140 mg (Pacientes sin fracasos/fracasos ≥ 1 medicación/fracaso ≥ 2 medicaciones, n=62/125/92)	Placebo (Pacientes sin fracasos/fracasos ≥ 1 medicación/fracaso ≥ 2 medicaciones, n=84/197/141)	Diferencia entre tratamientos / oportunidad relativa (95% CI)
Días de migraña al mes (DMM)^a – Cambio promedio^b (95% CI)				TD
Sin fracaso	-7.86 (-9.33, -6.39)	-6.14 (-7.61, -4.66)	-5.67 (-6.98, -4.36)	<u>70 mg</u> : -2.19 (-4.10, -0.28) <u>140 mg</u> : -0.47 (-2.39, 1.46)
Fracaso con ≥ 1 medicamento	-5.98 (-6.99, -4.97)	-6.84 (-7.84, -5.85)	-3.51 (-4.33, -2.70)	<u>70 mg</u> : -2.47 (-3.76, -1.18) <u>140 mg</u> : -3.33 (-4.61, -2.06)
Fracaso ≥ 2 medicamentos	-5.38 (-6.56, -4.20)	-6.96 (-8.10, -5.82)	-2.68 (-3.63, -1.72)	<u>70 mg</u> : -2.71 (-4.20, -1.21) <u>140 mg</u> : -4.28 (-5.75, -2.80)
Respondedores con ≥ 50 % de reducción en los DMM - %				OR ^d
Sin fracasos	50%	41.9 %	38.1 %	<u>70 mg</u> : 1.75 (0.89, 3.43) <u>140 mg</u> : 1.33 (0.67, 2.66)
Fracaso ≥ 1 medicamento	34.7%	40.8 %	17.3 %	<u>70 mg</u> : 2.64 (1.56, 4.48) <u>140 mg</u> : 3.30 (1.98, 5.51)
Fracaso ≥ 2 medicamentos	35.6%	41.3 %	14.2 %	<u>70 mg</u> : 3.46 (1.81, 6.61) <u>140 mg</u> : 4.18 (2.21, 7.91)
Días de medicación específicos para la migraña aguda mensual^e – Cambio promedio Mean^b (95% CI)				TD
Sin fracasos	-2.48 (-3.31, -1.64)	-2.48 (-3.31, -1.64)	-1.78 (-2.52, -1.05)	<u>70 mg</u> : -0.69 (-1.77, 0.38) <u>140 mg</u> : -0.69 (-1.78, 0.39)
Fracaso ≥ 1 medicamento	-3.83 (-4.58, -3.08)	-4.90 (-5.64, -4.16)	-1.47 (-2.07, -0.87)	<u>70 mg</u> : -2.36 (-3.31, -1.41) <u>140 mg</u> : -3.43 (-4.37, -2.49)
Fracaso ≥ 2 medicamentos	-4.05 (-4.96, -3.15)	-5.39 (-6.27, -4.51)	-1.26 (-2.00, -0.53)	<u>70 mg</u> : -2.79 (-3.94, -1.65) <u>140 mg</u> : -4.13 (-5.26, -3.00)

IC = intervalo de confianza; DMM = días con migraña por mes; TD= Diferencia entre tratamientos

^a Los DMM al inicio fueron de aproximadamente 18 días de migraña al mes siendo similar en los distintos subgrupos.

- ^b El cambio promedio de mínimos cuadrados desde el inicio en el Mes 3 y la diferencia de tratamiento se basan en un modelo de efectos lineales mixtos, incluidos grupo de tratamiento, valor mensual inicial, factores de estratificación (región [América del Norte vs. Europa] y abuso de medicamentos [presencia vs. ausencia]), visita programada e interacción del grupo de tratamiento con la visita programada, sin imputar los datos faltantes.
- ^c Los pacientes con respuesta se definen como pacientes que alcanzan una reducción $\geq 50\%$ en los DMM respecto al período inicial.
- ^d La oportunidad relativa para $\geq 50\%$ de los pacientes con respuesta en el Mes 3 se basan en una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel luego de imputar los datos faltantes como falta de respuesta.
- ^e Los medicamentos específicos para la migraña incluyen triptanos y derivados de la ergotamina.

En los pacientes con abuso de medicamentos (41 % de la población total en el Estudio 1), se observó eficacia con 70 mg y 140 mg de Aimovig® en comparación con placebo en cuanto a los días con migraña por mes (promedio de mínimos cuadrados [IC de 95 %] 70 mg: -3,10 (-4,83, -1,37); 140 mg: -3,10 días [-4,81, -1,39]), 50 % de los pacientes con respuesta: 34,6% para 140 mg, 36,4% para 70 mg versus 17,7% para placebo), con oportunidad relativa [IC de 95 %]: 70 mg: 2,67 (1,36, 5,22); 140 mg: 2,51 [1,28, 4,94]) y en días de uso de medicamentos específicos para la migraña aguda (promedio de mínimos cuadrados [IC de 95 %] 70 mg: -3,33 (-4,72; -1,94); 140 mg: -2,79 [-4,16, -1,42]).

Se evaluó una mejoría en la capacidad funcional conforme a los cuestionarios de la prueba de los efectos de la cefalea (Headache Impact Test, HIT-6) y la evaluación de la discapacidad por migraña (Migraine Disability Assessment, MIDAS). El cambio promedio desde el inicio hasta el Mes 3 comparado con placebo para las medidas de resultados informadas por el paciente se resume en la Tabla 1. La diferencia mínimamente importante (DMI) entre grupos establecida para la reducción en el puntaje total del cuestionario HIT-6 es de 2,3.

La eficacia se mantuvo durante un máximo de 1 año en la extensión abierta del estudio 1 en la que los pacientes recibieron 70 mg y/o 140 mg de Aimovig®. El 74,1% de los pacientes completaron la extensión de 52 semanas. En la combinación de las dos dosis, se observó una reducción del -9,3 en el DMM después de 52 semanas en relación con el valor inicial del estudio principal. El 59% de los pacientes que completaron el estudio alcanzó una respuesta del 50% en el último mes del estudio.

Migraña episódica

Estudio 2 (estudio 20120296, STRIVE)

Aimovig® se evaluó como tratamiento profiláctico de la migraña episódica en un estudio aleatorizado, multicéntrico, comparativo con placebo, de doble ciego y 24 semanas de duración.

Un total de 955 pacientes con antecedentes de migraña (con o sin aura) de al menos 12 meses y entre 4 y 14 días con migraña al mes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 70 mg de Aimovig® (n=317), 140 mg de Aimovig® (n = 319) o el placebo (n = 319) por vía subcutánea una vez al mes durante 6 meses.

La aleatorización se estratificó de acuerdo al uso de medicamentos profilácticos (uso concomitante, con uso previo o sin uso previo) y a la región (América del Norte frente a otras). La frecuencia media de migrañas al inicio era de unos 8 días con migraña al mes y similar entre los grupos de tratamiento. Durante el estudio, se permitió que los pacientes usaran tratamientos contra la cefalea aguda tales como triptanos, derivados ergotamínicos y AINEs.

Los pacientes tenían una edad mediana de 42 años (rango: 18 a 65 años), el 85% era de sexo femenino y el 89% de raza blanca. Se aceptaron pacientes que no hubiesen

respondido a un número de hasta 2 tratamientos profilácticos previos. Se excluyó del estudio a los pacientes con uso excesivo de medicamentos. Un total de 865 (90,6%) pacientes, incluyendo 287 (90,5%) pacientes del grupo de Aimovig® 70 mg, 294 (92,2%) pacientes del grupo de Aimovig® 140 mg y 284 (89,0%) pacientes del grupo del placebo completó la fase de doble ciego. De los 87 (9,1%) pacientes que interrumpieron el tratamiento, 7 pacientes del grupo de Aimovig® 70 mg, 6 del grupo de Aimovig® 140 mg y 7 del grupo del placebo lo hicieron debido a eventos adversos.

El objetivo primario fue la medición de la variación con respecto al inicio del número de días mensuales con migraña durante los meses 4-6. Los objetivos secundarios incluyeron la determinación de los sujetos que lograron una reducción del 50 al 100% con respecto al inicio del número de días con migraña al mes («respondedores con $\geq 50\%$ de reducción»), la variación con respecto al inicio en el número de días mensuales con medicación específica contra la migraña aguda y la variación con respecto al inicio en las puntuaciones de dos dominios del Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) relativos al deterioro físico y al impacto en las actividades diarias.

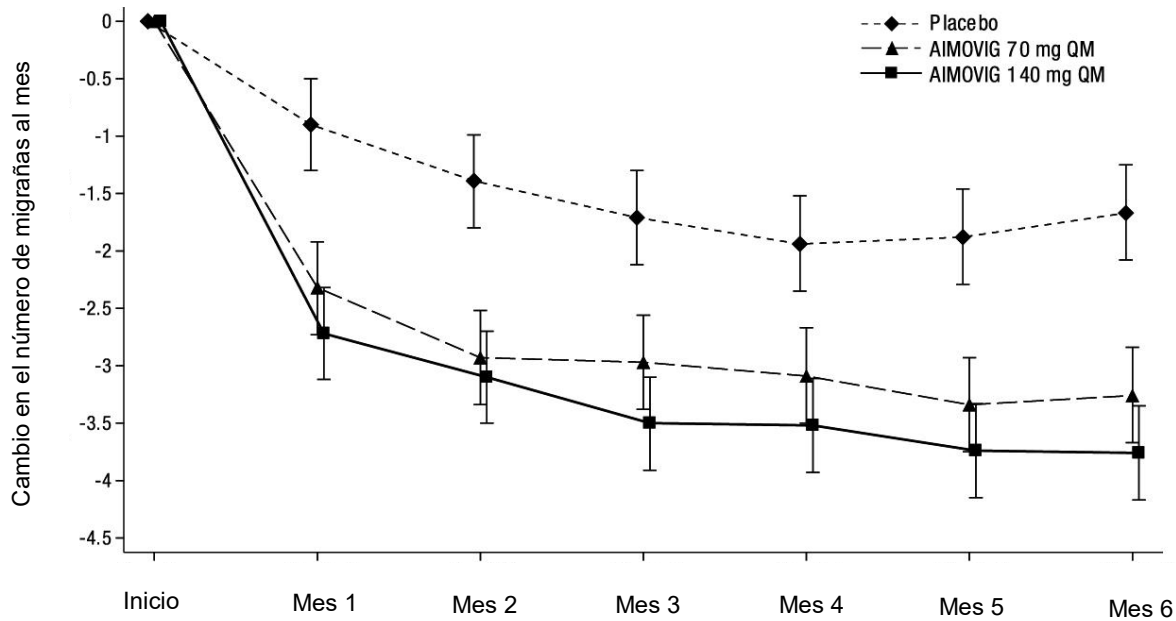
El MPFID es un instrumento que mide el impacto de la migraña en el funcionamiento físico tal como lo percibe el paciente. Contiene 13 ítems que evalúan el impacto de la migraña en las 24 horas previas en dos esferas de interés relacionadas con el funcionamiento físico: el impacto en las actividades diarias (IAD, 7 ítems, p. ej.: dificultad para realizar actividades que requieren concentración) y el deterioro físico (DF, 5 ítems, p. ej.: dificultad para realizar actividades que requieren esfuerzo físico), y un ítem global que evalúa el impacto general en actividades diarias. Los pacientes calificaban a diario la duración del impacto o el grado de dificultad asociado a la migraña. Se promediaron las puntuaciones mensuales del MPFID de los días con y sin migraña; las puntuaciones más altas corresponden al peor impacto en los dominios de IAD y DF.

Los pacientes tratados con Aimovig® presentaron una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente trascendente con respecto al inicio en la frecuencia de los días con migraña en los meses 4 a 6 en comparación con los pacientes que recibían placebo, como muestran la Figura 2 y la Tabla 3. Las diferencias con el placebo ya se observaban al mes 1.

Un análisis pre-especificado indicó que las dosis de 70 mg y 140 mg de Aimovig® eran eficaces en pacientes que habían recibido previamente tratamientos profilácticos para la migraña.

En la Tabla 4, se brindan resultados por subgrupo del Estudio 2 en función de los fracasos profilácticos previos por falta de eficacia o por intolerancia, en un análisis pre-especificado.

Figura 2: Cambio desde el inicio en los días con migraña por mes en el Estudio 2^a



^a Se presentan las medias mínimo cuadráticas y los intervalos de confianza del 95%.

El valor de p para la diferencia de medias mínimo cuadráticas entre el erenumab y el placebo evaluada en cada visita y la media durante los meses 4, 5 y 6 (criterio de valoración principal) fueron todas $< 0,001$.

Tabla 3 Resultados de eficacia del Estudio 2 en los Meses 4 a 6

	Aimovig® 70 mg (n=312)	Aimovig® 140 mg (n = 318)	Placebo (n = 316)	Diferencia en el tratamiento/ Razón de probabilidades	Valor p^a
Días con migraña por mes (DMM)					
Cambio promedio ^b	- 3,23	-3,67	-1,83	70 mg: - 1,40 140 mg: -1,85	$< 0,001$
IC de 95 %	(-3,58, -2,88)	(-4,02, - 3,33)	(-2,18, - 1,48)	70 mg: (-1,88, -0,92) 140 mg: (-2,33, -1,37)	
≥ 50 % de pacientes con respuesta en DMM					
%	43,3	50,0	26,6		
Razón de probabilidades ^c				70 mg: 2,13 140 mg: 2,81	$< 0,001$
IC de 95 %				70 mg: (1,52, 2,98) 140 mg: (2,01, 3,94)	
≥ 75 % de pacientes con respuesta en DMM^d					
%	20,8	22,0	7,9		

	Aimovig® 70 mg (n=312)	Aimovig® 140 mg (n = 318)	Placebo (n = 316)	Diferencia en el tratamiento/ Razón de probabilidades	Valor p ^a
Razón de probabilidades				70 mg: 3,14 140 mg: 3,35	N/A
IC de 95 %				70 mg: (1,91, 5,18) 140 mg: (2,05, 5,49)	
Días de uso agudo de medicamentos específicos para la migraña por mes^c					
Cambio promedio ^b	-1,13	-1,61	-0,20	70 mg: -0,94 140 mg: -1,42	< 0,001
IC de 95 %	(-1,34, -0,92)	(-1,83, - 1,40)	(-0,41, 0,02)	70 mg: (-1,23, -0,64) 140 mg: (-1,71, -1,12)	
Dominio de deficiencia física del DEMFF					
Cambio promedio ^b	-4,24	-4,81	-2,38	70 mg: -1,86 140 mg: -2,43	< 0,001
IC de 95 %	(-5,02, -3,45)	(-5,59, - 4,03)	(-3,16, - 1,59)	70 mg: (-2,95, -0,77) 140 mg: (-3,51, -1,35)	
Efecto en el dominio de actividades cotidianas del DEMFF					
Cambio promedio ^b	-5,52	-5,86	-3,30	70 mg: -2,22 140 mg: -2,57	< 0,001
IC de 95 %	(-6,28, -4,75)	(-6,62, - 5,10)	(-4,06, - 2,53)	70 mg: (-3,28, -1,16) 140 mg: (-3,62, -1,51)	
HIT-6					
Cambio promedio	-6,7	-6,9	-4,6	70 mg: -2,1 140 mg: -2,3	N/A
IC de 95%	(-7,4, - 6,0)	(-7,6, - 6,3)	(-5,3, - 4,0)	70 mg: (-3,0, -1,1) 140 mg: (-3,2, -1,3)	
MIDAS (modificado) total					
Cambio promedio	-6,7	-7,5	-4,6	70 mg: -2,1 140 mg: -2,8	N/A
IC de 95%	(-7,6, - 5,9)	(-8,3, - 6,6)	(-5,5, - 3,8)	70 mg: (-3,3, -0,9) 140 mg: (-4,0, -1,7)	N/A
Respuesta al dominio MPFID- impedimento físico					
Porcentaje (%) ^f	39,1	42,5	30,1		

	Aimovig® 70 mg (n=312)	Aimovig® 140 mg (n = 318)	Placebo (n = 316)	Diferencia en el tratamiento/ Razón de probabilidades	Valor p ^a
Razón de probabilidades IC de 95%				70 mg: 1,49 (1,07, 2,08) 140 mg: 1,73 (1,24, 2,40)	
Respuesta al dominio MPFID- impacto en las actividades diarias					
Porcentaje (%) ^f	49,0	50,3	34,5		
Razón de probabilidades IC de 95%				70 mg: 1,83 (1,33, 2,52) 140 mg: 1,93 (1,40, 2,67)	

IC = intervalo de confianza; DMM = días con migraña por mes; DEMFF = diario de efectos de la migraña en la función física; ns= no significativo

- a. Todos los valores p se informan como valores p no ajustados y son estadísticamente significativos después del ajuste para varias comparaciones.
- b. El cambio promedio de mínimos cuadrados desde el inicio en los Meses 4 a 6, la diferencia en el tratamiento y el valor p se basan en un modelo de efectos lineales mixtos, incluidos grupo de tratamiento, valor inicial, factores de estratificación (región [América del Norte vs. resto del mundo] y uso previo de medicamentos profilácticos [sin tratamiento previo, solo uso previo, uso concomitante]), visita programada e interacción del grupo de tratamiento con la visita programada, sin imputar los datos faltantes.
- c. La razón de probabilidades y el valor p para ≥ 50 % de los pacientes con respuesta en los Meses 4 a 6 se basan en una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel luego de imputar los datos faltantes como falta de respuesta.
- d. Análisis posterior a esto; no se realizó una comprobación de hipótesis.
- e. Los medicamentos específicos para la migraña incluyen triptanos y derivados de la ergotamina.
- f Reducción con respecto al inicio en la puntuación mensual promedio de los dominios DF e IAD ≥ 5

Tabla 4. Resultados de eficacia del Estudio 2 en los Meses 4 a 6 en los subgrupos según fracaso profiláctico previo

	Aimovig® 70 mg (pacientes sin fracasos /fracaso a ≥ 1 medicacion, n=185/127)	Aimovig® 140 mg (pacientes sin fracasos /fracaso a ≥ 1 medicacion, n=202/116)	Placebo (pacientes sin fracasos /fracaso a ≥ 1 medicacion, n=190/126)	Diferencia entre tratamientos / oportunidad relativa (95% CI)
Días de Migraña al mes (MMD)^a – Cambio promedio^b (95% CI)				TD
Sin fracaso	-3.26 (-3.83, -2.70)	-3.63 (-4.15, -3.10)	-2.32 (-2.87, -1.78)	70 mg: -0.94 (-1.54, -0.34) 140 mg: -1.30 (-1.89, -0.71)
Fracaso ≥ 1 medicacion	-2.64 (-3.34, -1.94)	-3.15 (-3.89, -2.42)	-0.62 (-1.32, 0.08)	70 mg: -2.02 (-2.81, -1.23) 140 mg: -2.54 (-3.35, -1.72)
≥ 50% pacientes con respuesta en los DMM^c - %				OR ^d
Sin fracaso	46.5%	55.9%	32.6%	70 mg: 1.77(1.16, 2.69) 140 mg: 2.66 (1.76, 4.02)
Fracaso ≥ 1 medicacion	38.6%	39.7%	17.5%	70 mg: 2.93 (1.63, 5.27) 140 mg: 3.06 (1.70, 5.52)
Días de medicación específicos para la migraña aguda mensual^e – Cambio promedio^b (95% CI)				TD
Sin fracaso	-0.91 (-1.20, -0.61)	-1.27 (-1.55, -0.99)	-0.33 (-0.62, -0.04)	70 mg: -0.57 (-0.89, -0.25) 140 mg: -0.94 (-1.25, -0.63)

Fracaso ≥ 1 medicacion	-1.51 (-2.00, -1.01)	-2.16 (-2.68, -1.65)	-0.05 (-0.54, 0.45)	70 mg: -1.46 (-2.02, -0.91) 140 mg: -2.12 (-2.69, -1.55)
-----------------------------	----------------------	----------------------	---------------------	---

IC = intervalo de confianza; DMM = días con migraña por mes; DEMFF = diario de efectos de la migraña en la función física; TD= diferencia de tratamiento; OR: Oportunidad relativa

^a Los MMD al inicio fueron de aproximadamente 8 días de migraña al mes y similares en los subgrupos anteriores.

^b El cambio promedio de mínimos cuadrados desde el inicio en los Meses 4 a 6 y la diferencia en el tratamiento se basan en un modelo de efectos lineales mixtos, incluidos grupo de tratamiento, valor inicial, factores de estratificación (región [América del Norte vs. resto del mundo] y uso previo de medicamentos profilácticos [sin tratamiento previo, solo uso previo, uso concomitante]), visita programada e interacción del grupo de tratamiento con la visita programada, sin imputar los datos faltantes.

^c Los respondedores se definen como pacientes que alcanzaron una reducción $\geq 50\%$ en el MMD desde el inicio.

^d La razón de probabilidades para $\geq 50\%$ de los pacientes con respuesta en los Meses 4 a 6 se basan en una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel luego de imputar los datos faltantes como falta de respuesta.

^e Los medicamentos específicos para la migraña incluyen triptanos y derivados de la ergotamina.

La eficacia se mantuvo hasta un año en la parte de re-aleatorización activa del estudio. Los pacientes fueron re-aleatorizados en la fase de tratamiento activo (FTA) a 70 mg o 140 mg de Aimovig®. El 79,8% de los pacientes completó todo el estudio hasta 52 semanas. La reducción en los días con migraña al mes desde el inicio hasta la semana 52 fue de -4,22 en el grupo de FTA 70 mg y de -4,64 días en el grupo FTA de 140 mg. En la semana 52, la proporción de sujetos que lograron una reducción $\geq 50\%$ en los DMM respecto al inicio fue del 61,0% en el grupo de 70 mg de FTA y del 64,9% en el grupo de 140 mg de FTA.

Estudio 3 (Estudio 20120297, ARISE)

El estudio 3 fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, comparativo con placebo, doble ciego y 12 semanas de duración que evaluó el uso de Aimovig® para la profilaxis de la migraña episódica. Un total de 577 pacientes con antecedentes de migraña (con o sin aura) de una duración de ≥ 12 meses y con 4-14 días migrañosos al mes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir Aimovig® 70 mg (n=286) o placebo (n=291) por vía subcutánea una vez al mes. La aleatorización se estratificó por el uso de medicamentos profilácticos (uso concomitante, con uso previo o sin uso previo) y región (Norte América frente a otros). La frecuencia media de migrañas al inicio del estudio era de unos 8 días con migraña al mes y similar entre los grupos de tratamiento. Se permitió que los pacientes usaran tratamientos contra la cefalea aguda tales como triptanos, derivados de la ergotamina y AINEs durante el estudio.

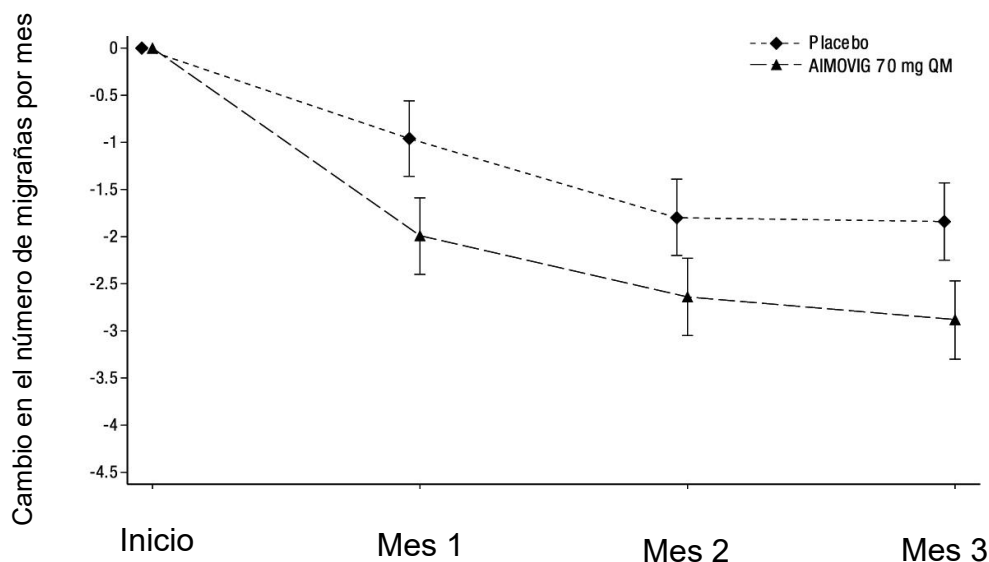
La edad promedio de los pacientes era 43 años (rango: 18 – 65 años), el 85% eran de sexo femenino y el 90% de raza blanca. Se aceptaron pacientes que no hubiesen respondido a un número de hasta dos tratamientos profilácticos previos. El estudio excluyó a los pacientes con uso excesivo de medicamentos. En total, 546 (94,6%) pacientes completaron la fase doble ciego del estudio, incluidos 271 (94,8%) que recibieron Aimovig® 70 mg y 275 (94,5%) tratados con placebo. De los 31 (5,4%) pacientes que discontinuaron el tratamiento, 15 recibieron Aimovig® 70 mg y 1 paciente que recibió placebo interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos.

El objetivo primario fue la medición de la variación con respecto al inicio del número de días con migrañas al mes. Los objetivos secundarios incluyeron la determinación de los sujetos que lograron una reducción de entre el 50 y el 100% con respecto al inicio del número de días con migraña al mes (respondedores con $\geq 50\%$ de reducción), la variación con respecto al inicio del número de días mensuales con medicación específica contra la migraña aguda y la reducción de 5 puntos con respecto al inicio en las puntuaciones de dos dominios del *Migraine Physical Function Impact Diary* (MPFID): deterioro físico (DF) e impacto en las actividades diarias (IAD).

El MPFID es un instrumento que mide el impacto de la migraña en el funcionamiento físico tal como lo percibe el paciente. Contiene 13 ítems que evalúan el impacto de la migraña en las 24 horas previas en dos esferas de interés relacionadas con el funcionamiento físico: el impacto en las actividades diarias (IAD, 7 ítems, p. ej.: dificultad para realizar actividades que requieren concentración) y el deterioro físico (DF, 5 ítems, p. ej.: dificultad para realizar actividades que requieren esfuerzo físico), y un ítem global que evalúa el impacto general en actividades diarias. Los pacientes calificaban a diario la duración del impacto o el grado de dificultad asociado a la migraña. Se promediaron las puntuaciones mensuales del MPFID de los días con y sin migraña; las puntuaciones más altas corresponden al peor impacto en los dominios de IAD y DF.

El tratamiento con Aimovig® produjo mejorías estadísticamente significativas y clínicamente trascendentes en comparación con el placebo en los criterios de eficacia con respecto al inicio como se muestra en la figura 3 y la tabla 5.

Figura 3 Variación con respecto al inicio del número de días con migraña al mes en el estudio 3



Se muestran las medias mínimo cuadráticas y los intervalos de confianza del 95%

Tabla 5 Criterios de Eficacia durante el mes 3 en el Estudio 3

	Placebo (n = 288)	Aimovig® 70 mg (n = 282)	Diferencia entre tratamientos/ Oportunidad relativa	Valor de p ^a
Días con migraña al mes (DMM)				
Cambio promedio ^b 95% CI	-1.84 (-2.25, -1.43)	-2.88 (-3.30, -2.47)	-1.04 (-1.61, -0.47)	< 0.001
Pacientes que redujeron ≥ 50% el MMD				
%	29.5	39.7		
Oportunidad relativa ^c 95% CI			1.59 (1.12, 2.27)	0.010
Pacientes que redujeron ≥ 75% el MMD				
%	11.8	19.1		
Oportunidad relativa ^c 95% CI			1.79 (1.12, 2.87)	0.015
Días al mes con medicación específica contra la migraña aguda^e				
Cambio promedio ^b 95% CI	-0.62 (-0.89, -0.35)	-1.21 (-1.48, -0.94)	-0.59 (-0.96, -0.21)	0.002
Dominio MPFID – Deterioro físico				
%	27,1	33,0		
Oportunidad relativa ^c IC 95%			1,33 (0,92, 1,90)	0,13
Dominio MPFID – Impacto en las actividades diarias				
%	35,8	40,4		
Oportunidad relativa ^c IC 95%			1,22 (0,87, 1,71)	0,26

IC: Intervalo de confianza; DMM= Días de migraña al mes; MPFID= Diario del impacto de la migraña en la función física

- a. Todos los valores p se informan como valores p no ajustados y son estadísticamente significativos después del ajuste para varias comparaciones.
- b. El cambio promedio de mínimos cuadrados desde el inicio en el mes 3, la diferencia en el tratamiento y el valor p se basan en un modelo de efectos lineales mixtos, incluidos grupo de tratamiento, valor inicial, factores de estratificación (región [América del Norte vs. resto del mundo] y uso previo de medicamentos profilácticos [sin tratamiento previo, solo uso previo, uso concomitante]), visita programada e interacción del grupo de tratamiento con la visita programada, sin imputar los datos faltantes.
- c. La oportunidad relativa y el valor p para los respondedores con ≥50 % de reducción durante el Mes 3 se basan en una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel luego de imputar los datos faltantes como falta de respuesta.

Tabla 6 Días de migraña al mes (DMM) por subgrupos según el fracaso de tratamiento profiláctico previo en el estudio 3

	Placebo	Aimovig® 70 mg	Diferencia entre tratamientos/ Oportunidad relativa
Sin fracaso			
N	174	167	
Media inicial	8.19	7.80	
Variación media ^a	-1.84	-2.91	-1.07
95% CI	(-2.42, -1.26)	(-3.49, -2.32)	(-1.81, -0.33)
Fracaso ≥ 1 medicamento			
N	114	115	
Media inicial	8.67	8.61	
Variación media ^a	-1.77	-2.79	-1.03
95% CI	(-2.65, -0.89)	(-3.70, -1.89)	(-1.93, -0.12)

CI: Intervalo de confianza; DMM= Días de migraña por mes; MPFID= Diario del impacto de la migraña en la función física

^a El cambio promedio de mínimos cuadrados desde el inicio en el mes 3, la diferencia en el tratamiento y el valor p se basan en un modelo de efectos lineales mixtos, incluidos grupo de tratamiento, valor inicial, factores de estratificación (región [América del Norte vs. resto del mundo] y uso previo de medicamentos profilácticos [sin tratamiento previo, solo uso previo, uso concomitante]), visita programada e interacción del grupo de tratamiento con la visita programada, sin imputar los datos faltantes.

Estudio 4 (estudio 20120178)ⁱ

El estudio 4 fue un ensayo de fase II, aleatorizado, multicéntrico, de doble enmascaramiento, comparativo con placebo y de 12 semanas de duración, seguido de una fase de tratamiento sin enmascaramiento de 256 semanas, en el que se evaluó Aimovig como tratamiento profiláctico de la migraña episódica. En la fase de tratamiento con doble enmascaramiento se aleatorizó a 483 pacientes en total para recibir mensualmente el placebo o Aimovig en dosis de 7, 21 o 70 mg. De esos pacientes, 383 pasaron a la fase de tratamiento sin enmascaramiento en la que recibieron inicialmente 70 mg de Aimovig (mediana de la exposición: 2,0 años) y a 250 de ellos se les aumentó posteriormente la dosis hasta 140 mg (mediana de la exposición: 2,7 años). De esos 250 pacientes, 214 (85,6%) completaron la fase de tratamiento sin enmascaramiento. Entre los 383 pacientes que pasaron a la fase de tratamiento sin enmascaramiento de 256 semanas, las razones más habituales de suspensión del tratamiento con Aimovig fueron las solicitudes de suspensión de los propios pacientes (84 pacientes, 21,9%), los eventos adversos (19 pacientes, 5,0%) y la pérdida de contacto con el paciente (14 pacientes, 3,7%).

Los pacientes que pasaron a la fase de tratamiento sin enmascaramiento tenían una mediana de la edad de 43 años (intervalo: 18-60 años) al inicio del estudio; el 79% era de sexo femenino y el 92%, de raza blanca. Las características nosológicas iniciales eran comparables entre los grupos de tratamiento previo con placebo y Aimovig.

Se resumen los resultados de eficacia a largo plazo para los pacientes en los que se aumentó la dosis a 140 mg (Tabla 7).

Tabla 7. Resumen de los resultados de la eficacia durante la fase de tratamiento sin enmascaramiento en pacientes en los que se aumentó la dosis de Aimovig de 70 mg a 140 mg

	Días con migraña al mes (DMM)	Días de medicación específica para la migraña al mes (DMEM)	Respondedores según los DMM, n (%)		
Inicio del estudio ^a , media (EE) (N1 = 250)	8,69 (0,17)	4,53 (0,23)			
	Cambio con respecto al inicio del estudio, media (EE)		≥ 50%	≥ 75%	100%
Semana 64 ^b (mes 16) (N1 = 230)	-5,00 (0,27)	-2,56 (0,21)	151 (65,7)	97 (42,2)	58 (25,2)
Semana 268 ^c (mes 67) (N1 = 138)	-5,30 (0,33)	-3,16 (0,30)	98 (71,0)	65 (47,1)	49 (35,5)

Todos los sujetos recibieron 70 mg de Aimovig en la semana 64 y 140 mg de Aimovig en la semana 268. EE = error estándar; N1 = número de pacientes con datos observados; tasa (%) de respondedores = $n/N1 * 100$

- ^a La fase inicial tuvo lugar antes de entrar en la fase de tratamiento con doble enmascaramiento de 12 semanas.
- ^b Las evaluaciones de los resultados clínicos se hicieron y recopilaron de forma diaria con el instrumento eDiary durante las primeras 52 semanas de la fase de tratamiento sin enmascaramiento (hasta la visita de la semana 64 del estudio).
- ^c La recopilación diaria con el eDiary se reanudó por períodos de 4 semanas durante las semanas 189 a 192 y posteriormente cada 24 semanas hasta el final de la fase de tratamiento sin enmascaramiento (semana 268). Para ese entonces algunos pacientes habían finalizado el estudio o había vencido el plazo para registrar datos de eficacia.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Carcinogenia, mutagenia o afectación de la fecundidad

No se han realizado estudios de carcinogenia con Aimovig®. Aimovig® carece de actividad farmacológica en roedores y presenta actividad biológica en los monos cynomolgus de Java, pero esta especie no constituye un modelo adecuado para evaluar el riesgo oncogénico. No se ha evaluado el potencial mutágeno de Aimovig®; no obstante, no cabe esperar que los anticuerpos monoclonales alteren el ADN o los cromosomas.

No hubo efectos adversos en marcadores indirectos de la fecundidad (alteraciones anatomopatológicas o cambios histopatológicos en órganos genitales) en el estudio de toxicología crónica en monos sexualmente maduros a los que se administró Aimovig® por vía subcutánea en dosis de hasta 150 mg/kg dos veces por semana durante 6 meses, con exposiciones sistémicas hasta 283 o 123 veces mayores que la dosis clínica de 70 mg o 140 mg que se administra una vez al mes, respectivamente, según el ABC sérico.

Toxicología animal

No hubo efectos adversos en monos que recibieron dosis de hasta 150 mg/kg por vía subcutánea dos veces por semana durante 6 meses, en exposiciones sistémicas hasta 283

o 123 veces mayores que la dosis clínica de 70 mg o 140 mg que se administra una vez al mes, respectivamente, según el ABC sérico.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada de Aimovig® es de 70 mg administrados una vez al mes. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

Si se omite una dosis de Aimovig®, hay que administrarla lo antes posible. Después puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Modo de administración

Aimovig® se administra por vía subcutánea.

Aimovig® está pensado para que el paciente se lo auto-administre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto.

Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de Aimovig®, de 70 mg cada una o una inyección de Aimovig® 140 mg.

Siga las indicaciones que figuran en las Instrucciones importantes de uso donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

- Antes de la administración por vía subcutánea, deje que Aimovig® repose a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos y proteja el producto de la luz solar directa. No intente calentar mediante una fuente de calor, como agua caliente o microondas.
- No agite el producto.
- Inspeccione visualmente Aimovig® para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Aimovig® es una solución límpida a opalescente, entre incolora y amarillenta. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.
- Administre Aimovig® por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o en la parte superior del brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.
- Tanto la jeringa prellenada como la lapicera precargada (autoinyector) son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.
- El capuchón blanco (70 mg/ml) o naranja (140 mg/ml) de la aguja de la lapicera precargada (autoinyector) de Aimovig® y el capuchón gris de la jeringa prellenada contienen goma natural seca, que pueden causar reacciones alérgicas en las personas sensibles al látex.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Aimovig® en pacientes pediátricos.

Población geriátrica

Los estudios clínicos realizados con Aimovig® no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes

responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No se requiere un ajuste de dosis dado que la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Aimovig® no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] < 30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática.

Erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450 y la eliminación hepática no es una vía de eliminación importante para el erenumab.

CONTRAINDICACIONES

Aimovig® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad seria a erenumab o a cualquiera de sus excipientes (Ver Advertencias y Precauciones; Reacciones Adversas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad serias, incluyendo rash, angioedema y reacciones anafilactoides han sido reportadas con Aimovig® durante la experiencia postcomercialización. Estas reacciones pueden ocurrir en minutos, aunque algunas pueden ocurrir más de una semana después del tratamiento.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad seria o severa, suspender la administración de Aimovig® e iniciar la terapia adecuada.

Interacciones

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Aimovig® con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble ciego y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración concomitante de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán solo. Aimovig® no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concomitantes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Incompatibilidades

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto no debe mezclarse con otros medicamentos.

Interferencia con pruebas diagnósticas y de laboratorio

No se ha estudiado la interferencia de Aimovig® con pruebas diagnósticas y/o de laboratorio.

Poblaciones especiales

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de Aimovig® en las embarazadas. En un estudio de la función reproductora en monos cynomolgus no se apreciaron efectos en el embarazo ni en el desarrollo embriofetal o posnatal (hasta los 6 meses de edad) cuando el erenumab se administró durante la gestación en grados de exposición de 40 o 17 veces superiores a los que se alcanzan en pacientes que reciben 70 mg o 140 mg de erenumab una vez al mes, respectivamente, según el área bajo la curva de concentraciones (ABC). Se han detectado cantidades cuantificables de erenumab en el suero de las crías de monos al nacer, lo cual confirma que el erenumab, como otros anticuerpos de tipo IgG, atraviesa la barrera placentaria.

Los estudios en animales no siempre permiten predecir la respuesta humana y por eso se desconoce si Aimovig® puede perjudicar al feto cuando se administra a una embarazada. Aimovig® solo debe usarse durante el embarazo si los beneficios posibles justifican los riesgos para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Aimovig® está presente en la leche materna. No se dispone de información acerca de los efectos de Aimovig® sobre el lactante o la producción de leche. Como los fármacos pasan a la leche materna y dado que no puede descartarse que Aimovig® produzca efectos adversos en los lactantes, se debe optar por interrumpir la lactancia natural o suspender el uso de Aimovig® teniendo en cuenta los posibles beneficios del medicamento para la madre y los eventuales beneficios de la lactancia natural para el lactante.

Fertilidad

No se dispone de información acerca del efecto de Aimovig® sobre la fertilidad humana. No hubo efectos adversos en marcadores indirectos de la fertilidad (alteraciones anatomopatológicas o cambios histopatológicos en órganos genitales) en monos sexualmente maduros con exposiciones sistémicas hasta 283 o 123 veces mayores que la dosis clínica de 70 mg o 140 mg que se administra una vez por mes, respectivamente, según el ABC sérica (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Aimovig® afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Aimovig® en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Participaron en dichos estudios 2656 pacientes en total (1613 en el grupo de Aimovig® y 1043 en el del placebo), de los cuales 893 recibieron la dosis de 70 mg y 507 recibieron la dosis de 140 mg de Aimovig®.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en la fase de prolongación con Aimovig® sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Aimovig®: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 durante al menos 12 meses.

La población total para el análisis de la seguridad, incluida la de las fases de extensión con Aimovig® sin enmascaramiento, incluye a 2537 pacientes (3040,2 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Aimovig®: 2280 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo; 1320 pacientes, durante 12 meses como mínimo, y 217 pacientes, durante 5 años. El perfil toxicológico global de Aimovig® siguió siendo coherente durante los 5 años de tratamiento sin enmascaramiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 7 resume las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Aimovig® durante el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de carácter leve o moderado.

Tabla 7 Reacciones adversas con Aimovig®

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Frecuencia Categoría	Incidencia general con 70 mg (N=893) n(%)	Incidencia general con 140 mg (N=507) n (%)	Naturaleza/severidad/intensidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Reacciones en la zona de inyección ^a	Frecuente	50 (5,6) ^a	23 (4,5) ^a	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuente	12 (1,3)	16 (3,2)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular	Frecuente	1 (0,1)	10 (2,0)	Se informó un evento de grado 3 (0,2 %); los demás fueron de grados 1 a 2 ^c .
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito ^b	Frecuente	6 (0,7) ^b	9 (1,8) ^b	

Nota: La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

^a Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».

^b El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».

^c Los grados de intensidad se basan en los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE): grado 1, leves; grado 2, moderados;

grado 3, intensos o médicamente significativos; grado 4, consecuencias potencialmente mortales; grado 5, muerte.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Aimovig® fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron de grado 1 de severidad y transitorias. El dolor en el sitio de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Aimovig® 70 mg por vía subcutánea discontinuó el tratamiento debido a exantema en el sitio de inyección. Ninguno de los sujetos que recibió la dosis subcutánea de 140 mg de Aimovig® interrumpió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Constipación

En el período integrado de 12 semanas de estudios controlados con placebo, se informaron 28 casos de estreñimiento de 1400 pacientes tratados con Aimovig®. Todos fueron de gravedad leve o moderada. La mayoría de los casos (23) aparecieron dentro de un mes después de la primera dosis; sin embargo, algunos pacientes también presentaron estreñimiento más adelante en el tratamiento. En la mayoría de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en tres meses. Todos menos un caso continuaron el tratamiento.

Experiencia post-comercialización

Trastornos del sistema inmune

- Reacciones de hipersensibilidad incluyendo rash, angioedema y reacciones anafilactoides

Trastornos del sistema gastrointestinal

- Se ha informado estreñimiento con complicaciones graves. En la mayoría de estos casos, el inicio se informó después de la primera dosis de Aimovig®; sin embargo, los pacientes también han experimentado estos eventos más adelante en el tratamiento. Muchos de los casos de estreñimiento con complicaciones graves se informaron en pacientes con antecedentes de estreñimiento o que usan simultáneamente medicamentos asociados con una disminución de la motilidad gastrointestinal. En algunos casos graves se requirió hospitalización.
- Llagas orales (por ejemplo, estomatitis, ulceración en la boca, ampollas en la mucosa oral)

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

- Alopecia
- Erupción (por ejemplo, erupción papular, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, urticaria, ampolla)

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Aimovig® se evaluó mediante un

inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos antiereenumábicos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los cuatro estudios de eficacia profiláctica de la migraña (20120178, 20120295, 20120296 y 20120297), la incidencia de formación de anticuerpos antiereenumábicos durante la fase doble ciego del tratamiento fue 6,3% (56/884) entre los sujetos que habían recibido Aimovig® 70 mg (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante *in vitro*) y 2,6%(13/504) entre los sujetos que habían recibido la dosis de 140 mg de Aimovig® (ninguno de ellos presentó actividad neutralizante *in vitro*).

La formación de anticuerpos antiereenumábicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento de los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos antiereenumábicos fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Aimovig® (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante *in vitro*) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Aimovig® (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante *in vitro*). Tomando en consideración los datos globales de los 4 estudios, incluida la fase de extensión sin enmascaramiento, la incidencia de desarrollo de anticuerpos antiereenumábicos fue del 8,0% (185/2303) en los pacientes que solo recibieron 70 o 140 mg de Aimovig® a lo largo de todo el estudio (8 de los cuales tenían actividad neutralizante *in vitro*). La formación de anticuerpos antiereenumábicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

Información para profesionales médicos

El producto Aimovig® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han registrado casos de sobredosis en los ensayos clínicos con Aimovig®. En dichos ensayos se administraron dosis de hasta 280 mg por vía subcutánea sin que hubiera indicios de toxicidad limitante de la dosis.

En caso de sobredosis, el paciente debe recibir un tratamiento sintomático y deben instaurarse las medidas de apoyo que sean necesarias.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar refrigerado de 2°C a 8°C.

Condiciones especiales de almacenamiento

- Mantener dentro de su envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de usarlo.
- Si se retira del refrigerador, Aimovig® debe mantenerse a temperatura ambiente controlada (inferior a 25 °C) en su envase original y debe usarse en un plazo de 14 días. Deseche Aimovig® si ha estado más de 14 días a temperatura ambiente.
- No congelar.
- No agitar.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

PRESENTACIONES

Cada envase de Aimovig® 70 mg/ml contiene 1 Lapicera precargada (Autoinyector) de 70 mg/ml.

Cada envase de Aimovig® 70 mg/ml contiene 1 jeringa prellenada de 70 mg/ml.

Cada envase de Aimovig® 140 mg/ml contiene 1 Lapicera precargada (Autoinyector) de 140 mg/ml.

Cada envase de Aimovig® 140 mg/ml contiene 1 jeringa prellenada de 140 mg/ml.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 58.883
®Marca registrada

Aimovig® 70 mg/ml y Aimovig 140 mg/ml

Elaborado en: Amgen Manufacturing Limited, Puerto Rico, Estados Unidos.

Aimovig® 70 mg/ml

Autoinyector:

Acondicionado en: Amgen Europe B.V., Breda, Holanda o alternativamente en Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company, Co. Dublin, Irlanda; Sandoz GmbH, Schafftenau/Langkampfen, Austria.

Jeringa prellenada:

Acondicionado en: Amgen Europe B.V., Breda, Holanda

Aimovig® 140 mg/ml

Autoinyector:

Acondicionado en: Amgen Europe B.V., Breda, Holanda o alternativamente en Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company, Co. Dublin, Irlanda; Sandoz GmbH, Schaftanau/Langkampfen, Austria.

Jeringa prellenada:

Acondicionado en: Amgen Europe B.V., Breda, Holanda o alternativamente en Alcon-Couvreur NV, Puurs, Bélgica.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 – C.P. C1429DUC, Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

CDS: 20-Oct-2020 con corr 10-Feb-2021

Tracking number: N/A



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-67257497 PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.10 16:10:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.10 16:10:52 -03:00