

艾久維注射液

AJOVY solution for injection

in pre-filled syringe

225mg

衛部菌疫輸字第001138 號

本藥限由醫師使用

1.適應症與用途

預防成人偏頭痛。

2.用法用量

2.1 建議劑量

- 225 mg 每月一次，或
- 675 mg 每3個月一次(每季一次)。

更換劑量選擇時，於下次預定投藥日投予第一劑新的療程劑量。若漏打一劑 AJOVY，應儘快投藥，之後，以最後一次投藥日來排定 AJOVY 後續的投藥時間。

2.2 重要投藥說明

AJOVY 僅供皮下注射。

AJOVY 可由專業醫療照護人員、病人以及/或照護者進行注射。使用前，需提供病人及/或照護者有關準備與投予 AJOVY 預填充針筒的適當訓練，包括無菌技巧[請參閱使用說明]：

- 從冰箱中取出 AJOVY。使用前，將 AJOVY 置於室溫下 30 分鐘，並避免光線直接照射。不可使用熱源加熱，例如熱水或微波爐。若 AJOVY 已置於室溫下超過 24 小時，請勿使用[請參閱供應/保存和處理方式(16.2)]。
- 每次投予 AJOVY 時，均須採用無菌注射技巧。
- 使用前須目視檢查 AJOVY 是否含有顆粒或變色情形[請參閱劑型與強度(3)]。若溶液外觀混濁、變色或含有顆粒，請勿使用。
- 皮下注射 AJOVY 於無觸痛、瘀血、發紅或硬結的腹部、大腿或上臂部位。針對多次注射，可在相同身體部位進行注射，但不可使用與前次注射相同的位置。
- 不可於相同注射部位同時注射 AJOVY 與其他注射藥物。

3 劑型與強度

AJOVY 為無菌、介於透明至淡乳白色、無色至淡黃色的溶液，含下列劑型：

針劑：225 mg/1.5 mL 單劑、預填充針筒

4 禁忌症

對 fremanezumab 或任何賦形劑嚴重過敏的病人禁止使用 AJOVY[請參閱警語與注意事項(5.1)]。

5 警語與注意事項

5.1 過敏

臨床試驗曾通報 AJOVY 過敏反應，包括皮疹、搔癢、藥物過敏以及蕁麻疹。多數反應為輕度至中度，但部分曾造成停藥或必須接受皮質類固醇治療。多數反應於投藥後數小時至一個月內通報。

若發生過敏反應，應考慮停用 AJOVY 並採取適當療法。

5.2 主要心血管疾病(Major cardiovascular disease)

臨床試驗中排除了患有某些主要心血管疾病之病人，因此缺乏這些病人使用本藥品之安全性資料。

6 不良反應

下列臨床顯著性不良反應於仿單其他段落中有詳細說明：

- 過敏反應[請參閱警語與注意事項(5.1)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是於各種情況下進行，因此，於藥物臨床試驗中觀察到的不良反應率無法直接相較於另一種藥物的臨床試驗不良反應率，且可能無法反應臨床實務中觀察到的比例。

曾針對 2512 位接受至少一劑 AJOVY 的偏頭痛病人(暴露量為 1279 病人-年)評估 AJOVY 的安全性。其中，有 1730 位病人接受 AJOVY 225 mg 每月一次或 AJOVY 675 mg 每季一次至少 6 個月、有 775 位病人接受至少 12 個月，以及 138 位病人接受至少 15 個月。在安慰劑對照臨床試驗(研究 1 及 2)中，有 662 位病人接受 AJOVY 225 mg 每月一次共 12 週(使用或未使用起始劑量 675 mg)，並有 663 位病人接受 AJOVY 675 mg 每季一次共 12 週[請參閱臨床試驗 (14)]。對照試驗中，有 87%病人為女性、80%為白種人且平均年齡為 41 歲。

在偏頭痛預防治療臨床試驗中，最常見不良反應(發生率至少5%且高於安慰劑)為注射部位反應。最常見造成停藥的不良反應為注射部位反應(1%)。

表1彙整為期3個月的安慰劑對照試驗(研究1與研究2)以及研究結束後1個月追蹤期內通報的不良反應。

表1： 研究1與研究2中各AJOVY劑量療程發生率至少等於2%且高於安慰劑至少2%的不良反應

	AJOVY 225 mg 每月一次 (n = 290) %	AJOVY 675 mg 每季一次 (n = 667) %	安慰劑 每月一次 (n = 665) %
注射部位反應 ^a	43	45	38

^a 注射部位反應包含多種相關不良事件詞彙，例如注射部位疼痛、硬結與紅斑。

6.2 免疫原性

與所有治療蛋白一樣，可能具有免疫原性。抗體形成的偵測結果，受檢定敏感性與特異性的高度影響。此外，檢定中觀察到的抗體(包括中和抗體)陽性發生率可能受多項因子影響，包括檢定方法、檢體處理、採樣時間、併用藥物以及潛在疾病。有鑑於上述原因，將以下研究的 fremanezumab 抗體發生率與其他研究中其他產品的抗體發生率進行比較，可能會造成誤導。分析接受藥物治療病人的抗藥抗體(ADA)與中和抗體，監測 AJOVY 的臨床免疫原性。數據反映於指定檢定中偵測到陽性 AJOVY 抗體結果的病人百分比。

在為期3個月的安慰劑對照試驗，在1701位接受AJOVY治療病人中觀察到有6位病人(0.4%)發生治療造成的ADA反應。6位病人中有1位於第84天出現抗AJOVY中和抗體。在當前進行中的長期、開放性研究中，於1.6%的病人(1888位中有30位)偵測到ADA。在30位ADA陽性病人中，有17位的投藥後檢體內出

現中和活性。儘管這些數據無法證實出現抗fremanezumab抗體會影響AJOVY對這些病人的療效或安全性，但現有數據有限，無法提供明確結論。

8 特殊族群的使用

8.1 懷孕

風險摘要

目前缺乏與懷孕女性使用 AJOVY 有關的發育風險數據。AJOVY 半衰期較長[請參閱臨床藥理學(12.3)]。因此，懷孕或計畫懷孕的女性使用 AJOVY 時應將此風險納入考量。在大鼠及兔子器官形成期間或大鼠懷孕及哺乳期間，投予導致血漿濃度高於臨床預期濃度劑量的 fremanezumab，未對發育造成不良反應[請參閱動物數據]。在美國一般族群中，根據臨床所觀察到的懷孕情形，重大先天缺陷和流產的預估背景風險分別為 2 - 4%和 15 - 20%。偏頭痛女性產下重大先天缺陷(2.2 - 2.9%)與流產(17%)的預估比例與無偏頭痛女性相近。

臨床考量

疾病相關母體及/或胚胎/胎兒風險

發表的數據指出偏頭痛女性於懷孕期間發生子癇前症的風險可能較高。

實驗數據

動物數據

在公鼠與母鼠交配前及交配期間，以皮下注射方式投予每週一次之 fremanezumab (0、50、100 或 200 mg/kg)，並對胚胎器官形成期間之懷孕母鼠持續給藥，未觀察到胚胎胎兒不良反應。最高試驗劑量的血漿藥品暴露量(以 AUC 表示)約為人體接受 675 mg 劑量的 2 倍。

在胚胎器官形成期間之懷孕兔子中，以皮下注射方式投予每週一次之 fremanezumab (0、10、50 或 100 mg/kg)，未觀察到對胚胎胎兒發育造成不良影響。最高試驗劑量的血漿藥品暴露量(以 AUC 表示)約為人體(675 mg)的 3 倍。

在母鼠懷孕及哺乳期間，以皮下注射方式投予每週一次之 fremanezumab (0、50、100 或 200 mg/kg)，未觀察到對胎兒產前與產後發育造成不良影響。最高檢測劑量的血漿藥品暴露量(以 AUC 表示)約為人體(675 mg)的 2 倍。

8.2 哺乳

風險摘要

目前並無數據顯示人體母乳中是否出現 fremanezumab、是否影響哺乳中幼兒或是否影響母乳生產。應衡量哺乳對於發育和健康的利益，和母親對於 AJOVY 的臨床需求，以及 AJOVY 或潛在母體病況對於哺乳嬰兒的任何可能不良作用。

8.4 兒童的使用

尚未建立使用於兒童病人的安全性與有效性。

8.5 老年人的使用

AJOVY 臨床試驗未納入足夠人數的 65 歲以上受試者，故無法判斷他們的反應是否與較年輕的受試者不同。

11 說明

Fremanezumab 為人源化 IgG2 Δ a/kappa 單株抗體，對抑鈣素基因系胜肽(Calcitonin Gene-Related

Peptide ;CGRP)具特異性。Fremanezumab 為利用基因重組 DNA 技術，以中國倉鼠卵巢(CHO)細胞所製造。此抗體由 1324 個胺基酸所組成，分子量約 148 kDa。

AJOVY (fremanezumab)針劑為無菌、不含防腐劑、介於透明至淡乳白色、無色至淡黃色的皮下注射溶液，以單劑、225 mg/1.5 mL 預填充針筒包裝供應。

每支預填充針筒提供 1.5 mL 溶液，內含 fremanezumab 225 mg、disodium ethylenediaminetetraacetic acid dihydrate (EDTA) (0.204 mg)、L-histidine (0.815 mg)、L-histidine hydrochloride monohydrate (3.93 mg)、polysorbate-80 (0.3 mg)、Sucrose(99 mg)以及注射用水，且 pH 值為 5.5。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Fremanezumab 為人源化單株抗體，會與抑鈣素基因系肽結合，阻斷其與受體的結合作用。

12.2 藥效學

目前並不清楚 fremanezumab 的藥效學活性與其發揮臨床作用的作用機制之間的相關性。

12.3 藥動學

吸收

經皮下注射(SC)單劑給予 fremanezumab 225 mg、675 mg 與 900 mg 後，達到最大濃度的中位數時間(t_{max})為 5 至 7 天。根據族群 PK 結果，於 225 mg 至 900 mg 觀察到劑量比例性(dose-proportionality)。每月一次進行 225 mg SC 以及每季一次進行 675 mg SC 給藥療程後，於約 168 天(大約 6 個月)達到穩定狀態。根據每月一次與每季一次給藥療程，中位數累積率(accumulation ratio)分別約為 2.3 與 1.2。

分佈

Fremanezumab 的擬似分佈體積約為 6 公升，顯示血管外組織的分佈量較低。

代謝

與其他單株抗體類似，fremanezumab 會經酵素性蛋白分解作用降解為小肽與胺基酸。

排除

Fremanezumab 的擬似清除率約為 0.141 L/天。

Fremanezumab 的預估半衰期約為 31 天。

特殊族群

利用 2287 位受試者的數據進行族群藥動(population PK)分析，評估年齡、種族、性別以及體重的影響。AJOVY 不需進行劑量調整。

肝功能或腎功能不全病人

肝/腎功能不全預期不會影響 fremanezumab 藥動學。根據 AJOVY 臨床試驗整合數據的族群藥動分析，輕度肝功能不全病人與肝功能正常病人的 fremanezumab 藥動學未出現差異，fremanezumab 臨床試驗內只有 4 位中度肝功能不全病人，且無重度肝功能不全病人；而輕度及中度腎功能不全病人與腎功能正常病人的 fremanezumab 藥動學亦未出現明顯差異，但無重度腎功能不全病人之資訊。

。目前尚未針對肝/腎功能不全病人進行專門之臨床試驗，以評估肝功能或腎功能不全對 fremanezumab 藥動學的影響。

藥物交互作用

Fremanezumab 非由細胞色素 P450 酵素代謝；因此與細胞色素 P450 酵素受質、誘導物或抑制劑等藥物併用，應不太可能產生交互作用。此外，於族群藥動模型評估藥物用於急性治療(指的是止痛藥、麥角生物鹼以及翠普登類(triptans)藥物)以及偏頭痛預防治療的效果，發現不會影響 fremanezumab 暴露量。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生殖力損害

致癌性

目前未進行 fremanezumab 的致癌性研究。

致突變性

目前未進行 fremanezumab 的基因毒性研究。

生殖力損害

在公鼠與母鼠交配前及交配期間，以皮下注射方式投予每週一次之 fremanezumab (0、50、100 或 200 mg/kg)，並對胚胎器官形成期間之懷孕母鼠持續給藥，未觀察到胚胎胎兒不良反應。最高試驗劑量的血漿藥品暴露量(以 AUC 表示)約為人體接受 675 mg 劑量的 2 倍。

14 臨床研究

在兩項多中心、隨機分配、3 個月、雙盲、安慰劑對照試驗，評估 AJOVY 作為陣發性或慢性偏頭痛預防治療的療效(分別為研究 1 及研究 2)。

陣發性偏頭痛

研究 1 (NCT 02629861)納入有陣發性偏頭痛病史的成人(每個月 < 15 天頭痛的病人)。所有病人經隨機分配(1:1:1)接受皮下注射 AJOVY 675 mg 每三個月一次(每季一次)、AJOVY 225 mg 每月一次，或安慰劑每月一次，共 3 個月治療期。研究期間病人可接受急性頭痛治療。其中一個病人次群組(21%)可額外使用一種併用預防藥物。

試驗排除有嚴重心血管疾病、血管性缺血、或血栓事件，例如腦血管意外、暫時性腦缺血、深層靜脈栓塞或肺栓塞等病史的病人。

主要療效指標為 3 個月治療期間每月平均偏頭痛天數自基期以來的平均變化。次要指標包括 3 個月治療期間每月平均偏頭痛天數下降至少 50%的病人百分比、3 個月治療期間每月使用任何急性頭痛藥物平均天數自基期以來的平均變化，以及第 1 個月治療期間偏頭痛天數自基期以來的平均變化。

研究 1 中，共隨機分配 875 位病人(742 位女性、133 位男性)，年齡介於 18 至 70 歲。共 791 位病人完成 3 個月的雙盲期。基期的平均偏頭痛頻率為每個月約 9 天偏頭痛，且各治療組相近。

AJOVY 的每月及每季給藥療程證實，3 個月期間的療效指標相較於安慰劑具統計上顯著的改善現象，如表 2 所示。

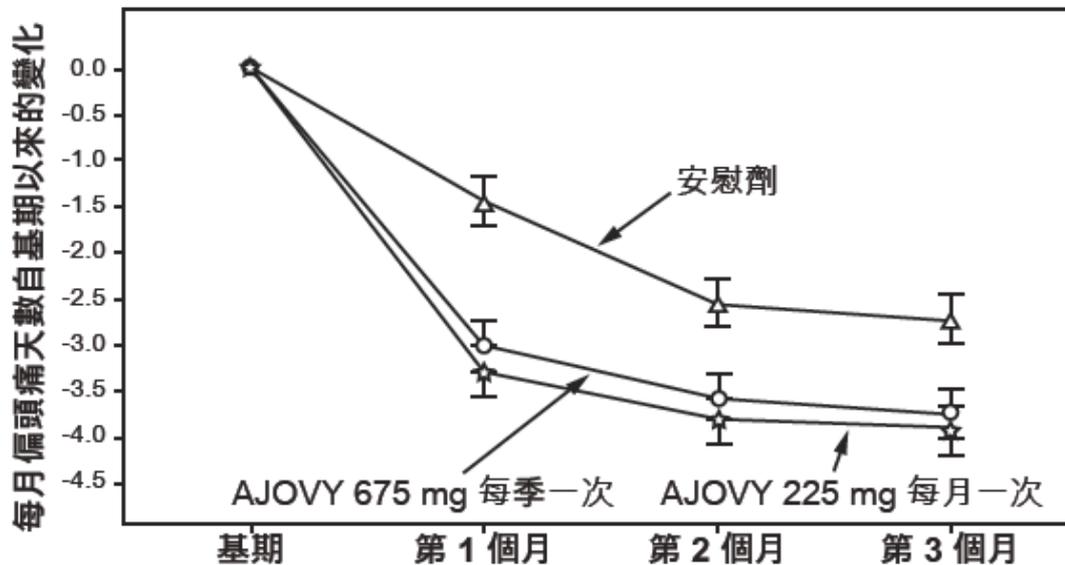
表 2： 研究 1 的療效指標

研究 1 療效指標	AJOVY 225 mg 每月一次 (N = 287)	AJOVY 675 mg 每季一次 (N = 288)	安慰劑 (N = 290)
每月偏頭痛天數(MMD)			
基期偏頭痛天數	8.9	9.2	9.1
自基期以來的變化	-3.7	-3.4	-2.2
與安慰劑的差異	-1.5	-1.2	
p 值	<0.001	<0.001	
≥ 50% MDD 反應者			
%反應者	47.7%	44.4%	27.9%
與安慰劑的差異	19.8%	16.5%	
p 值	<0.001	<0.001	

每月急性偏頭痛限定用藥天數			
自基期以來的變化	-3.0	-2.9	-1.6
與安慰劑的差異	-1.4	-1.3	
p 值	<0.001	<0.001	

圖 1 為研究 1 每月平均偏頭痛天數自基期以來的平均變化。

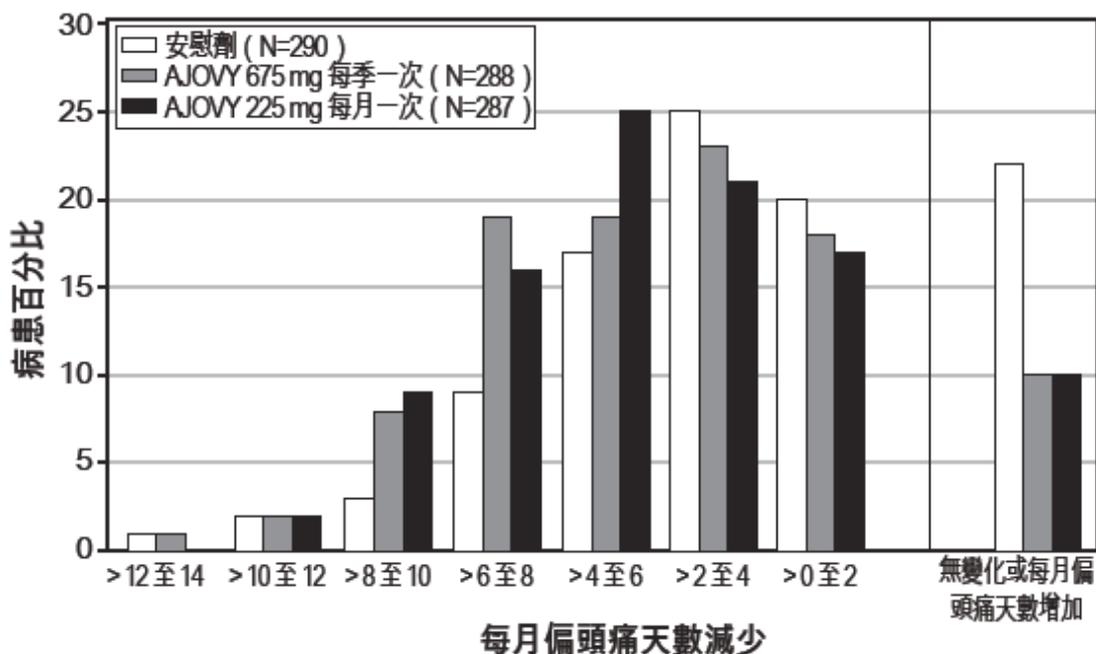
圖1：研究1每月偏頭痛天數自基期以來的變化^a



^a提供LS (最小平方) 平均值與平均值標準誤差。

圖 2 為研究 1 依治療組分類的每月平均偏頭痛天數自基期以來的變化分布圖，以 2 天為條狀單位。每月偏頭痛天數自基期以來的各項變化證實，兩種 AJOVY 劑量的治療效益均優於安慰劑。

圖2：研究1依治療組分類的每月平均偏頭痛天數自基期以來的變化分布圖



研究 2 (NCT 02621931)納入有慢性偏頭痛病史的成人(每個月≥ 15 天頭痛的病人)。所有病人經隨機分配(1:1:1)接受皮下注射 AJOVY 675 mg 起始劑量，接著 225 mg 每月一次、675 mg 每 3 個月一次(每季一次)，或安慰劑每月一次，共 3 個月治療期。研究期間病人可接受急性頭痛治療。其中一個病人次群組(21%)可額外使用一種併用預防藥物。

研究排除有嚴重心血管疾病、血管性缺血、或血栓事件，例如腦血管意外、暫時性腦缺血、深層靜脈栓塞或肺栓塞等病史的病人。

主要療效指標為 3 個月治療期間每月平均頭痛(嚴重程度至少為中度)天數自基期以來的平均變化。次要指標為 3 個月治療期間每月平均偏頭痛天數自基期以來的平均變化、3 個月治療期間每月平均頭痛(嚴重程度至少為中度)天數下降至少 50%的病人百分比、3 個月治療期間每月使用任何急性頭痛藥物平均天數自基期以來的平均變化，以及第 1 個月治療期間頭痛(嚴重程度至少為中度)天數自基期以來的平均變化。

研究 2 中，共隨機分配 1130 位病人(991 位女性、139 位男性)，年齡介於 18 至 70 歲。共 1034 位病人完成 3 個月的雙盲期。

AJOVY 治療的每月及每季給藥療程證實，關鍵療效結果相較於安慰劑具統計上顯著的改善現象，如表 3 所示。

表3： 研究2的療效指標

研究 2 療效指標	AJOVY 225 mg ^a 每月一次 (N = 375)	AJOVY 675 mg 每季一次 (N = 375)	安慰劑 (N = 371)
任何嚴重度的基期頭痛天數 ^b	20.3	20.4	20.3
嚴重程度至少為中度的基期頭痛天數 ^c	12.8	13.2	13.3
每月平均頭痛天數(嚴重程度至少為中度)自基期以來的變化	-4.6	-4.3	-2.5
與安慰劑的差異	-2.1	-1.8	
p 值	<0.001	<0.001	
病人每月平均偏頭痛天數自基期以來的變化	-5.0	-4.9	-3.2
投予第 1 劑藥物後 4 週，每月平均頭痛(嚴重程度至少為中度)天數自基期以來的變化	-4.6	-4.6	-2.3
每月平均頭痛(嚴重程度至少為中度)天數下降≥ 50%的病人百分比	40.8%	37.6%	18.1%
每月使用急性頭痛藥物平均天數自基期以來的變化	-4.2	-3.7	-1.9

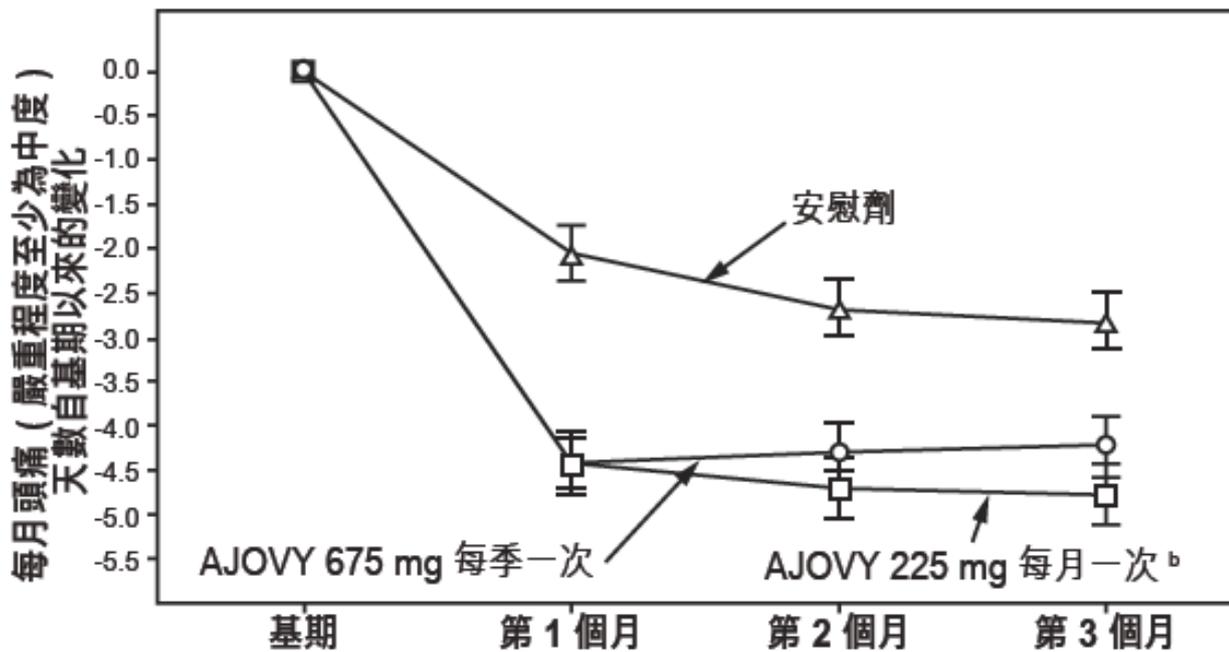
^a 研究 2 中，病人接受 675 mg 起始劑量。

^b 用於慢性偏頭痛診斷結果。

^c 用於主要指標分析。

圖3為研究2每月平均偏頭痛天數自基期以來的平均變化。

圖3：研究2每月頭痛(嚴重程度至少為中度)天數自基期以來的變化^a

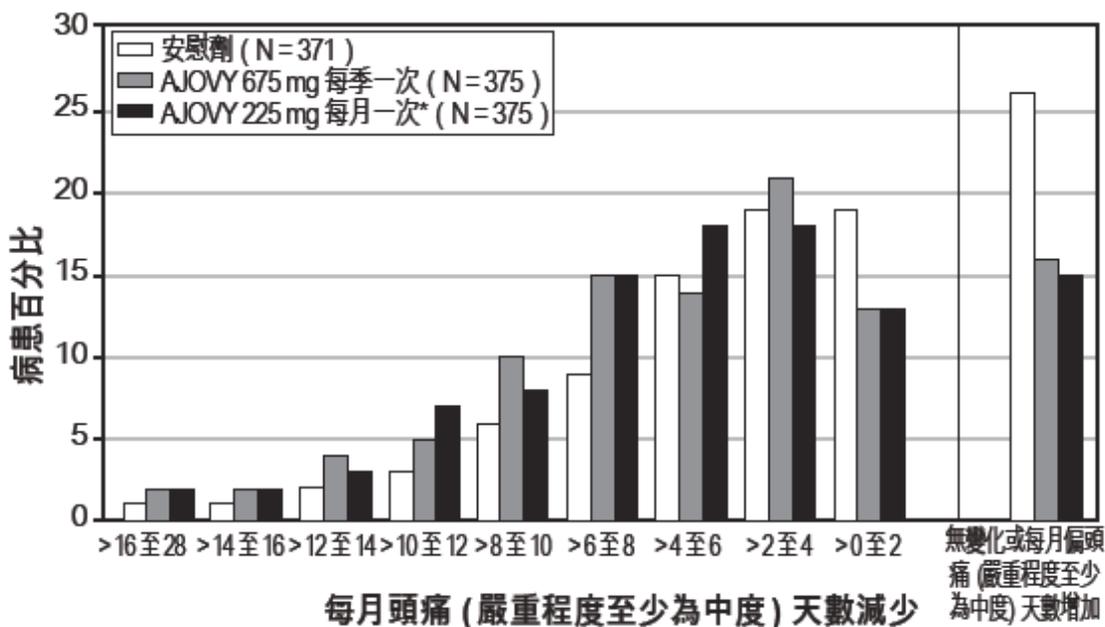


^a 提供LS (最小平方) 平均值與平均值標準誤差。

^b 研究 2 中，病人接受 675 mg 起始劑量。

圖4為第3個月依治療組分類的每月偏頭痛天數自基期以來的變化分布圖，以3天為條狀單位。頭痛天數自基期以來的各項變化證實，兩種AJOVY給藥療程的治療效益均優於安慰劑。

圖4：研究2依治療組分類的每月頭痛(嚴重程度至少為中度)天數自基期以來的平均變化分布圖



*研究 2 中，病人接受 675 mg 起始劑量。

16 供應/保存和處理方式

16.1 供應

AJOVY (fremanezumab) 針劑為無菌、不含防腐劑、介於透明至淡乳白色、無色至淡黃色的皮下注射溶液。

- 預填充針筒蓋並非天然橡膠乳膠製成。AJOVY 供應規格如下：
盒裝內含一支 225 mg/1.5 mL 單劑、預填充針筒

16.2 保存和處理方式

- 置於原始外包裝內，避光冷藏儲存於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)。
- 如果必要，AJOVY 可置於原始包裝盒內，儲存於室溫最高 25°C (77°F) 最多 24 小時。自冰箱內取出 AJOVY 後，必須於 24 小時內使用完畢或丟棄。
- 請勿冷凍。
- 不可暴露於極高溫或直接陽光照射處。
- 請勿搖晃。

17. 病人諮詢資料

建議病人及/或照護者詳閱食品藥物管理署核准的仿單與使用說明。

準備與投藥說明

指導病人及照護者適當的皮下注射技巧，包括無菌技巧，以及如何使用單劑預填充針筒[請參閱用法用量 (2.2)]。指示病人及/或照護者每次使用 AJOVY 時，需詳閱並遵守使用說明。

指示取得 675 mg 每 3 個月一次療程處方的病人，應連續投予 3 劑各 225 mg 劑量的皮下注射[請參閱用法用量(2.1)]。

過敏反應

告知病人有關過敏反應的徵兆與症狀，且這些反應可能於投藥後1個月內發生。建議病人若發生過敏反應的徵兆或症狀，應立刻與醫療照護人員聯絡[請參閱警語與注意事項(5.1)]。

成品製造廠：Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG

廠址：Mooswiesen 2 ,88214 Ravensburg Germany

成品次包裝廠: Merckle GmbH

廠址：Ludwig-Merckle Strasse 3, 89143 Blaubeuren, Germany

藥商：香港商艾維斯有限公司台灣分公司

地址：台北市忠孝東路 2 段 116 號 10 樓