PASURTA®
erenumabe

APRESENTAÇÕES
Pasurta® 70 mg/mL solução injetável – embalagem contendo 1 seringa preenchida.
Pasurta® 140 mg/mL solução injetável – embalagem contendo 1 seringa preenchida.

VIA SUBCUTÂNEA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
70 mg/mL: Cada seringa preenchida de Pasurta® contém 70 mg de erenumabe em 1 mL de solução injetável.
Excipientes: sacarose, ácido acético glacial, polissorbato 80, água para injetáveis, hidróxido de sódio.

140 mg/mL: Cada seringa preenchida de Pasurta® contém 140 mg de erenumabe em 1 mL de solução injetável.
Excipientes: sacarose, ácido acético glacial, polissorbato 80, água para injetáveis, hidróxido de sódio.

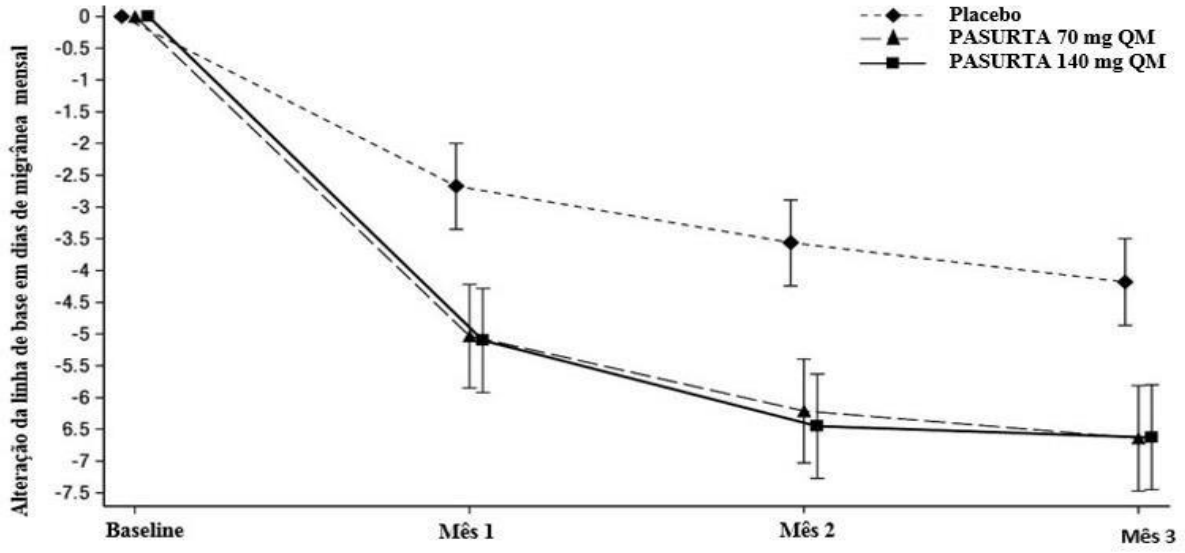
INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Pasurta® é indicado para tratamento profilático de pacientes com pelo menos 4 dias de enxaqueca (migrânea) por mês. Entendendo profilático como uma redução na frequência da enxaqueca (migrânea) e seu impacto.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Pasurta® foi avaliado para profilaxia de migrânea em 2 estudos pivotais em todo o espectro de migrânea episódica e crônica. Os estudos incluíram pacientes com histórico de migrânea, com ou sem aura de acordo com os critérios de diagnóstico da Classificação Internacional de Distúrbios da Cefaleia (ICHD-III)[1].
O tratamento com Pasurta® demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente importantes a partir da linha de base em comparação com o placebo para os principais resultados de eficácia[2].

- Migrânea crônica
Estudo 1 (Estudo 20120295)
Pasurta® foi avaliado para profilaxia de migrânea crônica em um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, placebo-controlado de 12 semanas. Um total de 667 pacientes com histórico de migrânea com ou sem aura (≥ 15 dias de dor de cabeça por mês com ≥ 8 dias de migrânea por mês) foram randomizados para receber injeções subcutâneas de placebo (n = 286), Pasurta® 70mg (n=191) ou Pasurta® 140 mg (n = 190) mensalmente por 12 semanas. A randomização foi estratificada por região (América do Norte vs. outra) e a presença de uso excessivo de medicação aguda (presente em 41% do total de pacientes), excluindo pacientes com uso excessivo de opioides[3]. A frequência média de migrânea na linha de base foi de aproximadamente 18 dias de migrânea por mês e foi semelhante em todos os grupos de tratamento. Os pacientes foram autorizados a usar tratamentos para dor de cabeça aguda, incluindo triptanos, derivados de ergotamina e AINEs durante o estudo[4].
Os pacientes tinham uma idade mediana de 43 anos (faixa, 18 a 66 anos), 83% eram do sexo feminino e 94% eram brancos. Os pacientes poderiam ter falhado (ou seja, sem resposta terapêutica) até 3 categorias de tratamento profilático anterior devido à falta de eficácia, enquanto não havia limite para o número de falhas anteriores para tolerabilidade insatisfatória. No geral, na população estudada, 68% falharam em 1 ou mais tratamentos profiláticos prévios por falta de eficácia ou tolerabilidade insatisfatória e 49% falharam em 2 ou mais tratamentos profiláticos prévios por falta de eficácia ou tolerabilidade insatisfatória. Além de excluir pacientes com uso excessivo de opioides, o estudo excluiu os pacientes com uso concomitante de tratamentos profiláticos de migrânea. No total, 182 (96%) pacientes no braço de Pasurta® 140mg, 184 (96%) pacientes no braço Pasurta® 70 mg e 265 (93%) pacientes no braço de placebo concluíram o estudo (avaliação completa da semana 12). Dos 23 (3,4%) pacientes que descontinuaram o tratamento, 2 pacientes no grupo tratado com Pasurta® 140 mg, nenhum paciente no grupo tratado com Pasurta® 70 mg e 2 pacientes no grupo de placebo descontinuaram devido a eventos adversos[5].
A medida de resultado primária foi a alteração da linha de base no mês 3 nos dias de migrânea mensais. As medidas de resultado secundárias incluíram a redução de 50 a 100% nos dias de migrânea por mês a partir da linha de base (≥ 50% de respondedores), alteração em relação à linha de base nos dias de medicação específica para migrânea aguda mensal e alteração em relação à linha de base nas horas cumulativas de dores de cabeça por mês. Além das horas cumulativas de dores de cabeça por mês, o tratamento com Pasurta® demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente importantes em relação à linha de base no mês 3 em comparação com o placebo para resultados de eficácia como resumido na Figura 1 e na Tabela 1. Foi observada redução nos dias de migrânea mensais médios do placebo em uma análise mensal a partir do mês 1 e em uma análise semanal de acompanhamento, um início de efeito de Pasurta® foi observado na primeira semana de administração[6].

Figura 1: Alteração da linha de base em dias de migrânea mensal no Estudo 1[a]



[a] Médias de quadrados mínimos e intervalos de confiança de 95% são apresentados.
O valor de p para a diferença em médias de quadrados mínimos entre erenumabe e placebo avaliado no mês 3 (medida de resultado primário) foi < 0,001 para ambos as doses de Pasurta®.

Tabela 1 – Resultados de eficácia no Estudo 1 no mês 3[7]

	Pasurta® 70 mg (n = 188)	**Pasurta® 140 mg (n = 187)**	**Placebo (n = 281)**	**Diferença de Tratamento / Razão de**	**Valor de p[a]**
Resultados de eficácia					
Dias de migrânea por mês (DMM)					
Alteração média[b] IC de 95%	-6,64 (-7,47, -5,81)	-6,63 (-7,45, -5,80)	-4,18 (-4,86, -3,50)	70 mg: -2,46 (-3,52, -1,39) 140 mg: -2,45 (-3,51, -1,38)	Ambos < 0,001
≥ 50% de respondedores de DMM					
%	39,9	41,2	23,5		
Razão de probabilidade[c] IC de 95%				70 mg: 2,18 (1,46, 3,27) 140 mg: 2,34 (1,56, 3,51)	Ambos < 0,001
≥ 75% de respondedores de DMM[d]					
%	17,0	20,9	7,8		n/a
Razão de probabilidades IC de 95%				70 mg: 2,43 (1,36,4,33) 140 mg: 3,13 (1,78, 5,48)	
Dias de medicação específica para migrânea aguda por mês[e]					
Alteração média[b] IC de 95%	-3,45 (-4,02, -2,87)	-4,13 (-4,70, -3,56)	-1,58 (-2,05, -1,11)	70 mg: -1,86 (--2,60, -1,13) 140 mg: -2,55 (-3,28, -1,82)	Ambos < 0,001
Horas cumulativas de dores de cabeça					
Alteração média[b] IC de 95%	-64,67 (-78,34, -51,17)	-74,53 (-88,05, -61,01)	-55,22 (-66,38, -44,06)	70 mg: -9,54 (-26,98,7,90) 140 mg: -19,31 (-36,71, -1,92)	ns

Medidas de resultados relatado por paciente

HIT-6

Alteração média[f] IC de 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

Alteração média[f] 95% IC	-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 confiança; DMM = dias de migrâneas por mês; ns = não significativo

[a.] Todos os valores de p são relatados como valores de p não ajustados e são estatisticamente significativos após o ajuste para comparações múltiplas.

[b.] A alteração média de LS a partir da linha de base no mês 3, diferença de tratamento e valor de p são baseados em um modelo linear de efeitos mistos, incluindo grupo de tratamento, valor mensal de linha de base, fatores de estratificação (região [América do Norte vs. Europa] e uso excessivo de medicação [presença versus ausência]), a visita programada e a interação do grupo de tratamento com a visita programada, sem qualquer imputação de dados faltantes.

[c.] A razão de probabilidades e o valor de p para ≥ 50% de respondedores no mês 3 são baseados em um teste Cochran-Mantel-Haenszel estratificado, após dados ausentes serem considerados como não resposta. [d.] Análise post-hoc; nenhum teste de hipótese foi realizado.

[e.] As medicações específicas para migrânea incluem triptanos e derivados de ergotamina.

[f.] Redução e alteração a partir da linha de base foram avaliadas nas últimas 4 semanas da fase de tratamento de 12 semanas de duplo cego

Com base em uma análise pré-especificada, Pasurta® 70 mg e 140 mg foi eficaz em pacientes que haviam sido tratados anteriormente com profilaxia de migrânea. A Tabela 2 fornece resultados do subgrupo do Estudo 1 com base em falhas profiláticas prévias devido à falta de eficácia ou intolerância, em uma análise pré-especificada[8].

Tabela 2 – Resultados de eficácia no Estudo 1 no mês 3 em subgrupos com base em falha profilática prévia

	Pasurta® 70 mg (pacientes - nenhuma falha / falha em ≥1 medicação / falha em ≥2 medicações, n = 64/124/90)	**Pasurta® 140 mg (pacientes - nenhuma falha / falha em ≥1 medicação / falha em ≥2 medicamentos, n = 62/125/92)**	**Placebo (pacientes - nenhuma falha / falha em ≥1 medicação / falha em ≥2 medicamentos, n = 84/197/141)**	**Diferença de Tratamento/ Razão de Probabilidades (95% IC)**
Dias de migrâneas por mês (DMM)[a] - Mudança Média[b] (IC de 95%)				**DT**
Nenhuma falha	-7,86 (-9,33, -6,39)	-6,14 (-7,61, -4,66)	-5,67 (-6,98, -4,36)	70 mg: -2,19 (-4,10, -0,28) 140 mg: -0.47 (-2.39, 1,46)
Falha em ≥ 1 medicação	-5,98 (-6,99, -4,97)	-6,84 (-7,84, -5,85)	-3.51 (-4.33, -2.70)	70 mg: -2.47 (-3.76, -1.18) 140 mg: -3.33 (-4.61, -2.06)
Falha em ≥ 2 medicações	-5,38 (-6,56, -4,20)	-6,96 (-8,10, -5,82)	-2.68 (-3.63, -1.72)	70 mg: -2.71 (-4.20, -1.21) 140 mg: -4,28 (-5,75, -2,80)
≥ 50% dos respondedores de DMM[c] - %				
Nenhuma falha	50%	41,9 %	38,1 %	70 mg: 1,75 (0,89, 3,43) 140 mg: 1,33 (0,67, 2,66)
Falha em ≥ 1 medicação	34,7%	40,8 %	17,3 %	70 mg: 2,64 (1,56, 4,48) 140 mg: 3,30 (1,98, 5,51)
Falha em ≥ 2 medicações	35,6%	41,3 %	14,2 %	70 mg: 3,46 (1,81, 6,61) 140 mg: 4,18 (2.21, 7,91)
Dias de medicação específica para migrâneas agudas por mês[c] - Mudança Média[b] (95% IC)				
Nenhuma falha	-2,48 (-3,31, -1,64)	-2,48 (-3,31, -1,64)	-1,78 (-2,52, -1,05)	70 mg: -0,69 (-1,77, 0,38) 140 mg: -0,69 (-1,78, 0,39)
Falha em ≥ 1 medicação	-3.83 (-4.58, -3.08)	-4.90 (-5.64, -4.16)	-1.47 (-2.07, -0.87)	70 mg: -2.36 (-3.31, -1.41) 140 mg: -3.43 (-4.37, -2.49)
Falha em ≥ 2 medicações	-4,05 (-4,96, -3,15)	-5,39 (-6,27, -4,51)	-1,26 (-2,00, -0,53)	70 mg: -2,79 (-3,94, -1,65) 140 mg: -4,13 (-5,26, -3,00)

IC = intervalo de confiança; DMM = dias de migrâneas por mês; DT = diferença de tratamento; RP = Razão de Probabilidade

[a.] DMM no início do estudo foi de aproximadamente 18 dias de migrânea por mês e semelhante nos subgrupos acima.

[b] A alteração média de LS a partir da linha de base no mês 3 e a diferença de tratamento são baseadas em um modelo linear de efeitos mistos, incluindo o grupo de tratamento, o valor de linha de base mensal, os fatores de estratificação (região [América do Norte vs. outros e uso excessivo de medicação [presença versus ausência]), visita programada e a interação do grupo de tratamento com a visita programada, sem qualquer imputação por dados faltantes.

[c] Respondedores são definidos como pacientes que alcançam redução de ≥ 50% no DMM

[d.] Razão de probabilidades para ≥ 50% respondedores no mês 3 é baseada em um teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel após a imputação de dados faltantes como não resposta.

[e.] Os medicamentos específicos para migrânea incluem triptanos e derivados de ergotamina.

Em pacientes com uso excessivo de medicação (41% da população total no Estudo 1), a eficácia foi observada com 70 mg e 140 mg de Pasurta® comparado ao placebo para os dias de migrâneas mensais (LSM (IC de 95%) 70 mg: -3,10 (- 4,83, -1,37) 140 mg: -3,10 dias (-4,81, -1,39), 50% dos respondedores: 34,6% para 140 mg, 36,4% para 70 mg versus 17,7% para placebo) com razão de probabilidades (IC de 95%) 70 mg: 2,67 (1,36, 5,22) 140 mg: 2,51 (1,28, 4,94) e em dias de medicação específica para migrânea aguda (LSM (IC de 95%) 70 mg: -3,33 (-4,72,-1,94); 140 mg: -2,79 (-4,16, -1,42).

A melhora na capacidade funcional foi avaliada pelo Teste de Impacto de Cefaleia (HIT-6) e os questionários de Avaliação de Incapacidade por Migrânea (MIDAS). A alteração média da linha de base até o mês 3 em comparação com o placebo para as medidas de resultados relatados pelo paciente encontra-se resumida na Tabela 1. A diferença minimamente importante (DMI) estabelecida entre os grupos para a redução no índice total de HIT-6 é de 2,3.

A eficácia foi mantida durante até 1 ano na extensão aberta do Estudo 1, em que os pacientes receberam 70 mg e/ou 140 mg de Pasurta®. 74,1% dos pacientes completaram a extensão de 52 semanas. Agrupados através das duas doses, uma redução de 9,3 DMM foi observada após 52 semanas em relação à linha de base do estudo principal. 59% dos pacientes que completaram o estudo obtiveram uma resposta de 50% no último mês do estudo.[9]

- Migrânea episódica

Estudo 2 (Estudo 20120296, STRIVE)

O estudo 2 foi um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, placebo-controlado, de 24 semanas que avaliou Pasurta® para profilaxia de migrânea episódica. Um total de 955 pacientes com histórico de migrânea com ou sem aura por uma duração de ≥ 12 meses e 4-14 dias de migrânea por mês foram randomizados para receber Pasurta® 70 mg (n=317), Pasurta® 140 mg (n = 319) ou placebo (n = 319) por injeção subcutânea mensalmente por 6 meses. A randomização foi estratificada por uso de medicamentos profiláticos (concomitante, uso anterior ou sem uso prévio) e região (América do Norte versus outra). A frequência média de migrânea na linha de base foi de aproximadamente 8 dias de migrânea por mês e foi semelhante em todos os grupos de tratamento. Os pacientes foram autorizados a usar tratamentos de dor de cabeça aguda, incluindo triptanos, derivados de ergotamina e AINEs durante o estudo[10].

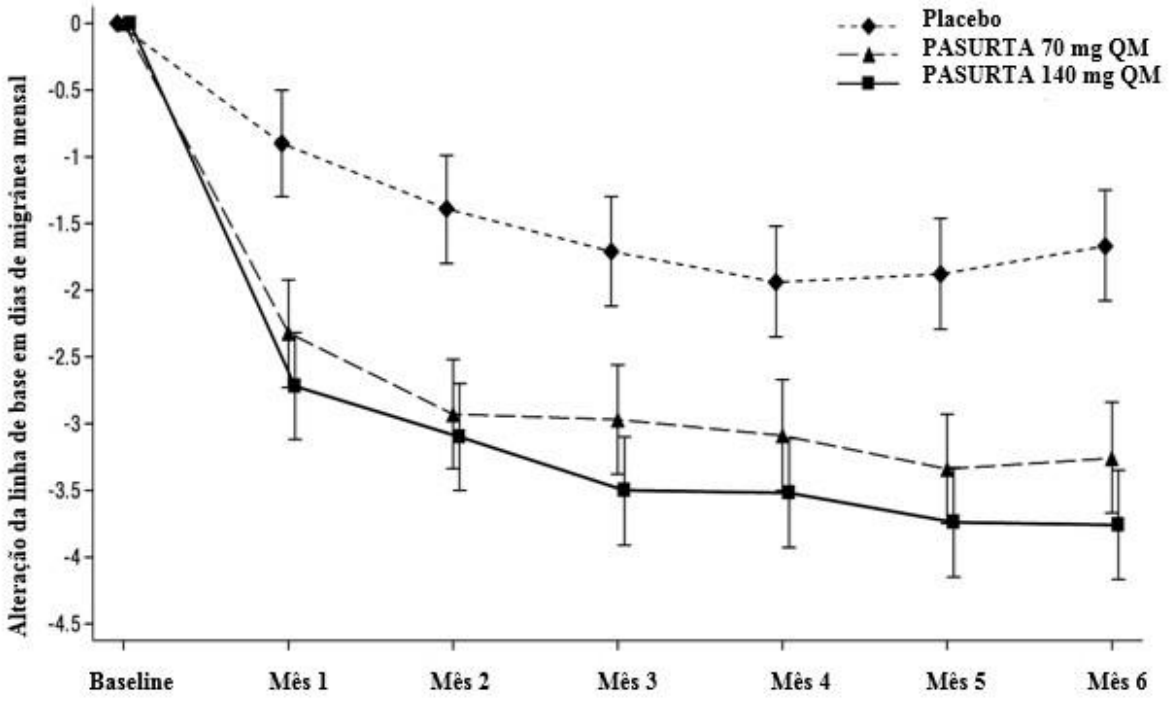
Os pacientes tinham uma idade mediana de 42 anos (faixa, 18 a 65 anos), 85% eram do sexo feminino e 89% eram brancos. Os pacientes poderiam ter apresentado falha de resposta para até 2 tratamentos profiláticos anteriores. O estudo excluiu os pacientes com uso excessivo de medicações. No total, 865 (90,6%) pacientes completaram a fase duplo-cego, incluindo 287 (90,5%) no grupo de 70 mg, 294 (92,2%) no grupo de 140 mg, 284 (89,0%) o no grupo placebo. Dos 87 pacientes (9,1%) que descontinuaram o tratamento, 7 pacientes do grupo tratado com Pasurta® 70mg, 6 pacientes do grupo tratado com Pasurta® 140 mg e 7 pacientes no grupo de placebo descontinuaram devido a eventos adversos[11].

A medida de resultado primária foi a alteração em relação à linha de base durante os meses 4-6 nos dias de migrânea mensais. As medidas de resultado secundárias incluíram a obtenção de uma redução de 50-100% nos dias de migrânea mensais médios a partir da linha de base (≥ 50% dos respondedores), alteração em relação à linha de base nos dias mensais médios de medicação específica para migrânea aguda e alteração em relação à linha de base nas pontuações dos 2 domínios do Diário de Impacto da Migrânea na Função Física (MPFID): comprometimento físico (PI) e impacto nas atividades diárias (EA). O Diário de Impacto da Migrânea na Função Física (MPFID) é um instrumento de resultados relatados pelo paciente que mede o impacto da migrânea no funcionamento físico. Ele contém 13 itens que avaliam o impacto da migrânea durante as 24 horas anteriores em dois conceitos de interesse de funcionamento físico: impacto nas atividades diárias (EA; 7 itens: por exemplo, dificuldade em atividades que requerem concentração), comprometimento físico (PI, 5 itens: por exemplo, dificuldade em atividades que exigem esforço físico) e um item global avaliando o impacto geral nas atividades cotidianas. Os pacientes classificam a duração do impacto ou nível de dificuldade associado à migrânea diariamente. As pontuações mensais do MPFID são calculadas em média de dias com e sem migrânea; as pontuações mais altas indicam um impacto pior nos domínios EA e PI.

O tratamento com Pasurta® demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente importantes a partir dalinha de base durante os meses 4-6 em comparação com o placebo para resultados de eficácia conforme resumido na Figura 2 e Tabela 3[12]. As diferenças em relação ao placebo foram observadas já no mês 1.

Com base em uma análise pré-especificada, Pasurta® 70mg e 140 mg foram eficazes em pacientes que haviam sido tratados anteriormente com profilaxia de migrânea. A Tabela 3 fornece resultados de subgrupos do Estudo 2 com base em falha profilática prévia devido à falta de eficácia ou intolerância, em uma análise pré-especificada.

Figura 2 – Alteração da linha de base em dias de migrâneas mensais no Estudo 2[a]



[a] Médias de quadrados mínimos e intervalos de confiança de 95% são apresentados.
O valor de p para a diferença nas médias de quadrados mínimos entre erenumabe e placebo avaliado como a média ao longo dos meses 4, 5 e 6 (medida de resultado primária) foi <0,001 para ambos as doses de Pasurta®.

Tabela 3 – Resultados de eficácia nos meses 4-6 no Estudo 2[13]

	Pasurta® 70 mg (n = 312)	**Pasurta® 140 mg (n = 318)**	**Placebo (n = 316)**	**Diferença de Tratamento / Razão de**	**Valor de p[a]**
Resultado de eficácia					
Dias de migrâneas por mês (DMM)					
Alteração média[b] IC de 95%	-3,23 (-3.58, -2.88)	-3,67 (-4,02, -3,33)	-1,83 (-2,18, -1,48)	70 mg: -1,40 (-1,88, -0,92) 140 mg: -1,85 (-2,33, -1,37)	Ambos < 0,001
≥ 50% dos respondedores de DMM					
%	43,3	50,0	26,6		
Razão de probabilidades[c] IC de 95%				70 mg: 2,13 (1,52, 2,98) 140 mg: 2,81 (2,01, 3,94)	Ambos < 0,001
≥ 75% dos respondedores de DMM[d]					
%	20,8	22,0	7,9		n/a
Razão de probabilidades IC de 95%				70 mg: 3.14 (1.91, 5.18) 140 mg: 3,35 (2,05, 5,49)	
Dias por mês de medicação específica para migrânea aguda[e]					

Alteração média[b] IC de 95%	-1,13 (-1,34, -0,92)	-1,61 (-1,83, -1,40)	-0,20 (-0,41, 0,02)	70 mg: -0.94 (-1.23, -0.64) 140 mg: -1,42 (-1,71, -1,12)	Ambos < 0,001
Medidas de resultados relatados por paciente					
Domínio de comprometimento físico MPFIDM					
Alteração média[b] IC de 95%	-4,24 (-5,02, -3,45)	-4,81 (-5,59, -4,03)	-2,38 (-3,16, -1,59)	70 mg: -1,86 (-2,95, -0,77) 140 mg: -2,43 (-3,51, -1,35)	Ambos< 0,001
Domínio do impacto de atividades cotidianas MPFID					
Alteração média[b] IC de 95%	-5,52 (-6,28, -4,75)	-5,86 (-6,62, -5,10)	-3,30 (-4,06, -2,53)	70 mg: -2,22 (-3,28, -1,16) 140 mg: -2,57 (-3,62, -1,51)	Ambos< 0,001
HIT-6					
Alteração média IC de 95%	-6,7 (-7,4, -6,0)	-6,9 (-7,6, -6,3)	-4,6 (-5,3, -4,0)	70 mg: -2,1 (-3,0, -1,1) 140 mg: -2,3 (-3,2, -1,3)	n/a
MIDAS (modificado) total					
Alteração média IC de 95%	-6,7 (-7,6, -5,9)	-7,5 (-8,3, -6,6)	-4,6 (-5,5, -3,8)	70 mg: -2,1 (-3,3, -0,9) 140 mg: -2,8 (-4,0, -1,7)	n/a
Resposta sobre MPFID - domínio de comprometimento físico					
Porcentagem (%)[f]	39,1	42,5	30,1		
Razão de probabilidade IC de 95%				70 mg: 1,49 (1,07, 2,08) 140 mg: 1,73 (1,24, 2,40)	
Resposta sobre MPFID - no domínio de atividades cotidianas					
Porcentagem (%)[f]	49,0	50,3	34,5		
Razão de probabilidade IC de 95%				70 mg: 1,83 (1,33, 2.52) 140 mg: 1,93 (1,40, 2,67)	

IC = intervalo de confiança; HIT = teste de impacto da dor de cabeça; MIDAS = avaliação da incapacidade para enxaqueca; n/a = não aplicável, DMM = dias de migrâneas por mês; MPFID = Diário de Impacto da Migrânea na Função Física.

[a.] Todos os valores de p são relatados como valores de p não ajustados e são estatisticamente significativos após o ajuste para comparações múltiplas.

[b.] A alteração média de LS a partir da linha de base nos meses 4-6, a diferença de tratamento e o valor de p são baseados em um modelo linear de efeitos mistos, incluindo grupo de tratamento, valor mensal de linha de base, fatores de estratificação (região [América do Norte vs. resto do mundo] e uso de medicação profilática prévia [virgem de tratamento, apenas uso prévio, uso concomitante]), visita programada e a interação do grupo de tratamento com a visita programada, sem qualquer imputação de dados faltantes.

[c.] A razão de probabilidades e valor de p para ≥ 50% dos respondedores nos meses 4-6 são baseados em um teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel após a imputação de dados faltantes como não resposta.

[d.] Análise *post-hoc*; nenhum teste de hipótese foi realizado.

[e.] As medicações específicas para migrânea incluem triptanos e derivados de ergotamina.

[f] Redução da linha de base em PI, pontuação média de domínio mensal da EA> = 5

Tabela 4 – Resultados de eficácia nos meses 4-6 em subgrupos com base profilática anterior no Estudo 2

	Pasurta® 70 mg (pacientes que nunca falharam/falharam ≥1 medicação, n=185/127)	**Pasurta® 140 mg (pacientes que nunca falharam/falharam ≥1 medicação, n=202/116)**	**Placebo (pacientes que nunca falharam/falharam ≥1 medicação, n=190/126)**	**Diferença de Tratamento/ Razão de probabilidades (IC de 95%)**
Dias de migrâneas por mês (DMM) [a] Mudança Média[b]				DT
Nenhuma falha	-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)
Falha em ≥ 1 medicação	-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% de respondedores de DMM %				
Nenhuma falha	46,5%	55,9%	32,6%	70 mg: 1,77(1,16, 2,69) 140 mg: 2,66 (1,76, 4,02)
Falha em ≥ 1 medicação	38,6%	39,7%	17,5%	70 mg: 2,93 (1,63, 5.27) 140 mg: 3,06 (1,70, 5,52)
Dias por mês de medicação específica para migrânea aguda[c]. – Mudança média[b] (IC de 95%)				
Nenhuma falha	-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)
Falha em ≥ 1 medicação	-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 confiança; DMM = dias de migrâneas por mês; DT = diferença de tratamento; RP =Razão de Probabilidades.

[a] DMM no início do estudo foi de aproximadamente 8 dias de migrânea por mês e semelhante nos subgrupos acima.

[b] A alteração média de LS em relação à baseline nos meses 4-6 e a diferença de tratamento são baseadas em um modelo linear de efeitos mistos incluindo grupo de tratamento, valor de linha de base, fatores de estratificação (região [América do Norte vs. resto do mundo] e uso prévio de medicação profilática [virgem de tratamento, apenas uso anterior, uso concomitante]), visita programada e a interação do grupo de tratamento com a visita programada, sem qualquer imputação de dados faltantes.

[c] Respondedores são definidos como pacientes que alcançam redução de ≥ 50% no DMM.

[d] Razão de probabilidades para ≥ 50% de respondedores nos meses 4-6 é baseada em um teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel após a imputação de dados faltantes como não resposta.

[e] As medicações específicas para migrânea incluem triptanos e derivados de ergotamina.

A eficácia foi mantida até 1 ano na parte de re-randomização ativa do Estudo 2. Os pacientes foram re-randomizados na fase de tratamento ativo (FTA) para 70 mg ou 140 mg de Pasurta®. 79,8% completaram todo o estudo até 52 semanas. A redução nos dias de migrânea por mês desde o início até à semana 52 foi de -4,22 no grupo de 70 mg de FTA e -4,64 dias no grupo de 140 mg de FTA. Na semana 52, a proporção de pacientes que atingiram uma redução de 50% em DMM a partir da linha de base foi de 61,0% no grupo de 70 mg de FTA e 64,9% no grupo de 140 mg.[14]

Estudo 3 (Estudo 20120297, ARISE)

O estudo 3 foi um estudo randomizado, multicêntrico, de 12 semanas, controlado por placebo, duplo-cego, que avaliou o Pasurta® para a profilaxia da enxaqueca episódica. Um total de 577 pacientes com história de enxaqueca com ou sem aura por uma duração de ≥ 12 meses e 4-14 dias de enxaqueca por mês foram randomizados para receber Pasurta® 70 mg (n = 286) ou placebo (n = 291) por via injeção subcutânea mensal. A randomização foi estratificada pelo uso de medicamentos profiláticos (concomitante, uso anterior ou nenhum uso anterior) e por região (América do Norte vs. outros). A frequência média de enxaqueca no início do estudo foi de aproximadamente 8 dias de enxaqueca por mês e foi semelhante entre os grupos de tratamento. Os pacientes foram autorizados a usar tratamentos agudos para cefaleia, incluindo triptanos, derivados da ergotamina e AINEs durante o estudo.

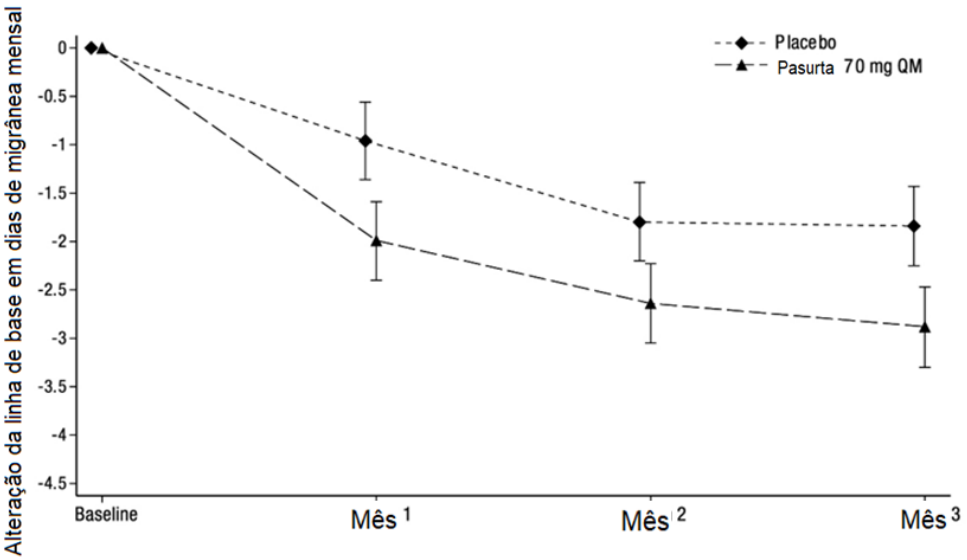
Os pacientes tinham uma idade mediana de 43 anos (variação: 18 - 65 anos), 85% eram mulheres e 90% eram brancos. Os pacientes poderiam não ter respondido a até dois tratamentos profiláticos anteriores. O estudo excluiu pacientes com uso excessivo de medicamentos. No geral, 546 (94,6%) pacientes completaram a fase duplo-cega, incluindo 271 (94,8%) recebendo Pasurta® 70 mg e 275 (94,5%) recebendo placebo. Dos 31 (5,4%) pacientes que interromperam o tratamento, 15 pacientes que receberam Pasurta® 70 mg e 1 paciente que recebeu placebo interromperam devido a eventos adversos.

O desfecho primário foi a mudança da linha de base em dias mensais de enxaqueca. As medidas de desfecho secundário incluíram a obtenção de uma redução de 50-100% na média mensal de dias de enxaqueca desde o início (≥ 50% de respondentes), mudança desde o início do mês na média dos dias de medicação específica para enxaqueca aguda e redução de 5 pontos desde o *baseline* dos dois escores de domínio do Diário de Impacto da Função Física (MPFID): deficiência física (IP) e impacto nas atividades cotidianas (IA). O Diário de Impacto da Função Física (MPFID) é um instrumento de desfechos relatados pelo paciente que mede o impacto da enxaqueca no funcionamento físico. Ele contém 13 itens que avaliam o impacto da enxaqueca durante as 24 horas anteriores em dois conceitos de funcionamento físico de

interesse: impacto nas atividades cotidianas (EA; 7 itens: por exemplo, dificuldade para realizar atividades que requerem concentração), deficiência física (PI, 5 itens: por exemplo, dificuldade para realizar atividades que requerem esforço físico) e um item global avaliando o impacto geral nas atividades diárias. Os pacientes avaliam a duração do impacto ou o nível de dificuldade associado à enxaqueca diariamente. As pontuações MPFID mensais são calculadas ao longo dos dias com e sem enxaqueca; pontuações mais altas indicam pior impacto nos domínios EA e PI.

O tratamento com Pasurta® demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente significativas desde o início em comparação com o placebo para os resultados de eficácia, conforme mostrado na Figura 3 e na Tabela 5.

Figura 3 – Alteração da linha de base em dias de migrâneas mensais no Estudo 3[a]



[a] Médias de quadrados mínimos e intervalos de confiança de 95% são apresentados.

Tabela 5: Resultados de eficácia no 3º mês no estudo 3

	Placebo (n = 288)	**Pasurta® 70 mg (n = 282)**	**Diferença de Tratamento / Razão de probabilidade**	**Valor de p[a]**
Dias de migrâneas por mês (DMM)				
Alteração média[b] IC de 95%	-1.84 (-2,25, -1.43)	-2,88 (-3,30, -2,47)	-1,04 (-1,61, -0,47)	< 0,001
≥ 50% de respondedores de DMM %				
%	29,5	39,7		
Alteração média[c] IC de 95%			1,59 (1,12, 2,27)	0,010
≥ 75% de respondedores de DMM %				
%	11,8	19,1		
Alteração média[c] IC de 95%			1,79 (1,12, 2,87)	0,015
Dias por mês de medicação específica para migrânea aguda				
Alteração média[b] IC de 95%	-0,62 (-0,89, -0,35)	-1,21 (-1,48, -0,94)	-0,59 (-0,96, -0,21)	0,002
Resposta sobre MPFID - domínio de comprometimento físico				
%	27,1	33,0		
Alteração média[c] IC de 95%			1,33 (0,92, 1,90)	0,13
Resposta sobre MPFID - no domínio de atividades cotidianas				
%	35,8	40,4		

	Placebo (n = 288)	Pasurta® 70 mg (n = 282)	Diferença de Tratamento / Razão de probabilidade	Valor de p[a]
Alteração média[c] IC de 95%			1,22 (0,87, 1,71)	0,26

IC = intervalo de confiança; DMM = dias de migrâneas por mês; MPFID = Diário de Impacto da Migrânea na Função Física..

[a]. Todos os valores de p são relatados como valores de p não ajustados e são estatisticamente significativos após o ajuste para comparações múltiplas.

[b]. A alteração média de LS a partir da linha de base no 3º mês, a diferença de tratamento e o valor de p são baseados em um modelo linear de efeitos mistos, incluindo grupo de tratamento, valor mensal de linha de base, fatores de estratificação (região [América do Norte vs. resto do mundo] e uso de medicação profilática prévia [virgem de tratamento, apenas uso prévio, uso concomitante]), visita programada e a interação do grupo de tratamento com a visita programada, sem qualquer imputação de dados faltantes.

[c]. A razão de probabilidades e valor de p para ≥ 50% dos respondedores no 3º mês são baseados em um teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel após a imputação de dados faltantes como não resposta.

Tabela 6: Dias mensais de enxaqueca (MMD) em subgrupos com base em falha profilática anterior no estudo 3

	Placebo	Pasurta® 70 mg	Diferença de Tratamento / Razão de probabilidade
Nenhuma falha			
N	174	167	
Média basal	8.19	7.80	
Alteração média[a]	-1.84	-2.91	-1.07
IC de 95%	(-2.42, -1.26)	(-3.49, -2.32)	(-1.81, -0.33)
Falha ≥ 1 medicação			
N	114	115	
Média basal	8.67	8.61	
Alteração média[a]	-1.77	-2.79	-1.03
IC de 95%	(-2.65, -0.89)	(-3.70, -1.89)	(-1.93, -0.12)

IC = intervalo de confiança; DMM = dias de migrâneas por mês;

[a] A alteração média LS da linha de base no mês 3 e a diferença de tratamento são baseadas em um modelo linear de efeitos mistos, incluindo grupo de tratamento, valor da linha de base, fatores de estratificação (região [América do Norte vs. resto do mundo] e uso de medicação profilática anterior [naïve, uso anterior apenas , uso simultâneo]), visita agendada e a interação do grupo de tratamento com a visita agendada, sem qualquer imputação de dados faltantes.

Estudo 4 (Estudo 20120178)[16]

O estudo 4 foi um estudo de fase 2, randomizado, multicêntrico, de 12 semanas, duplo-cego, controlado por placebo, seguido por uma fase de tratamento aberto de 256 semanas avaliando Pasurta® para profilaxia de enxaqueca episódica. Na fase de tratamento duplo-cego, um total de 483 pacientes foram randomizados para receber placebo, Pasurta® 7 mg, 21 mg ou 70 mg mensalmente, e 383 pacientes continuaram na fase de tratamento aberto inicialmente recebendo Pasurta® 70 mg (exposição média: 2,0 anos), dos quais 250 pacientes aumentaram a dose para 140 mg (exposição média: 2,7 anos). Entre esses 250 pacientes, 214 (85,6%) completaram a fase de tratamento aberto. Dos 383 pacientes que entraram na fase de tratamento aberto de 256 semanas, os motivos mais comuns para descontinuar o Pasurta® foram solicitação do paciente (84 pacientes, 21,9%), eventos adversos (19 pacientes, 5,0%) e perda de seguimento -up (14 pacientes, 3,7%).

Os pacientes que entraram na fase de tratamento aberto tinham uma idade média de 43 anos (variação: 18 a 60 anos) no início do estudo, 79% eram mulheres e 92% eram brancos. As características basais da doença foram consistentes nos grupos de tratamento anterior com placebo e Pasurta®.

Os resultados de eficácia a longo prazo são resumidos para pacientes que aumentaram sua dose para 140 mg (Tabela 7).

Tabela 7. Resumo dos desfechos de eficácia durante a fase aberta do tratamento em pacientes que aumentaram a dose de Pasurta® de 70 mg para 140 mg

	Dias de migrâneas por mês (DMM)	Dias mensais de medicação específica para enxaqueca (MSMD)	DMM respondedores, n (%)		
Estudo basal[a], Média (SE) (N1 = 250)	8,69 (0,17)	4,53 (0,23)			
	Mudança do estudo basal, Média (SE)		**≥ 50%**	**≥ 75%**	**100%**
Semana 64[b] (Mês 16) (N1 = 230)	-5,00 (0,27)	-2,56 (0,21)	151 (65,7)	97 (42,2)	58 (25,2)
Semana 268[c] (Mês 67) (N1 = 138)	-5,30 (0,33)	-3,16 (0,30)	98 (71,0)	65 (47,1)	49 (35,5)

Todos os sujeitos recebendo Pasurta® 70 mg na semana 64 e Pasurta® 140 mg na semana 268.
SE = erro padrão; N1 = número de pacientes com dados observados, taxa respondedora % = n/N1 * 100

[a] A fase inicial ocorreu antes da entrada na fase de tratamento duplo-cego de 12 semanas.

[b] As avaliações dos resultados clínicos foram coletadas diariamente usando um eDiário durante as primeiras 52 semanas da fase de tratamento aberto (até a visita do estudo da semana 64).

[c] A coleta diária do eDiário foi retomada por períodos de 4 semanas durante as semanas 189 a 192 e a cada 24 semanas daí em diante até o final da fase de tratamento aberto (até a semana 268). Neste ponto, alguns pacientes haviam concluído o estudo ou haviam passado dos pontos de tempo para a coleta de dados de eficácia.

Referências bibliográficas

1. [5.3.5.1] Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication – Study report 20120295 and Study report 20120296 - Section 4, Subject Eligibility. [31]
2. [2.5] Clinical Overview - Section 4. 3. [32]
3. [5.3.5.1] Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication – Study Report 20120295 – Section 8.1. 08-May-2017 [33]
4. [5.3.5.1] Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication - Study Report 20120295 – Section 9.3. Protocol 20120295 - Appendix 16.1.1 Section 6.4. [34]
5. [5.3.5.1] Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication – Study Report 20120295: Section 9.3; Table 14-2.3 Baseline characteristics (randomization analysis set); Appendix 16.1.1, Protocol Section 6.4; Table 14-1.1 Subject disposition. [35]
6. [5.3.5.1] Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication – Study Report 20120295 - Section 7.1, Section 7.2, Section 10.1.1. [36]
7. [5.3.5.1] Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication – Study Report 20120295: Table 14-4.4.1.1; Table 10-5; Table 14-4.4.2.1; Table 10-7, 2.5, Clinical Overview, Section 4.3.1.2, 5.3.5.3, ISE, Table 27. [37]
8. [5.3.5.1] Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication – Study Report 20120295: Table 10-4; Table 14-4.3.2.3; Table 14-4.8.2.2; Table 10-3; Table 14-4.3.8.1.; Table 14- 4.8.8.1 [38]
9. [5.3.5.1] Study Report 20130255. [39]
10. [5.3.5.1] Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication – Study Report 20120296 - Section 8.1, Section 8.3, Section 9.3. [40]
11. [5.3.5.1] Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication – Study Report 20120296: Section 16.1.1; Protocol, exclusion criteria section 4.2; Table 9-1; Table 14 1.1.[41]
12. [5.3.5.1] Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication – Study Report 20120296 - Section 7.1, Section 7.2, Section 10.1. [42]
13. [5.3.5.1] Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication – Study Report 20120296 - Table 10-1; Table 10-4; Table 10-5; Table 14-4.17.1; Table 10-7; Table 10-8 [43]
14. [5.3.5.1] Study Report 20130296. [44]
15. [5.3.5.1] Study Report 20120297. [45]
16. [5.3.5.1] Study Report 20120178. [61]

Grupo farmacoterapêutico: anticorpo monoclonal do receptor de peptídeo relacionado ao gene anti-Calcitonina (anti-CGRPR). Código ATC: N02CD01

Mecanismo de ação
Erenumabe é um anticorpo monoclonal antagonista humano contra o receptor de CGRP sem atividade farmacológica significativa nos receptores de adrenomedulina, calcitonina e amilina e não possui atividade agonista no receptor de CGRP.
O CGRP é um neuropeptídeo que modula a sinalização nociceptiva e um vasodilatador associado à fisiopatologia da migrânea. Em contraste com outros neuropeptídeos, os níveis de CGRP apresentaram aumento significativo durante a migrânea e voltaram ao normal com alívio da dor de cabeça. A infusão intravenosa de CGRP induz a dor de cabeça semelhante à migrânea em pacientes sugerindo que o CGRP pode desempenhar um papel causal na migrânea.
O receptor de CGRP está localizado em locais que são relevantes para a fisiopatologia da migrânea. Erenumabe compete de forma potente e específica com a ligação do CGRP e inibe sua função no receptor de CGRP.

Propriedades farmacodinâmicas
Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (20140254) para avaliar o efeito de Pasurta® (140 mg IV, dose única) em pacientes com angina estável, Pasurta® não diminuiu a duração do exercício durante um teste de esteira comparado ao placebo e não agravou a isquemia miocárdica nesses pacientes.

Propriedades farmacocinéticas
Erenumabe exibe cinética não linear como resultado da ligação ao CGRP-R. A administração subcutânea de uma dose de 70 mg e 140 mg em voluntários saudáveis resultou em uma média Cmáx (desvio padrão [DP]) de 6,1 (2,1) mcg/mL 15,8 (4,8) mcg/mL respectivamente, e média AUC última (DP) de 159 (58) dia*mcg/mL e 505 (139) dia*mcg/mL respectivamente.
Observou-se uma acumulação de menos de 2 vezes nas concentrações séricas mínimas (Cmin [SD] 5,7 [3,1] e 6,2 [2,9] mcg/mL para pacientes com migrânea episódica e crónica, respectivamente após doses de 70 mg; Cmín [DP] 12,8 [6,53] e 14,9 [6,45] mcg/mL para pacientes com migrânea episódica e crônica, respectivamente, após doses de 140 mg) administradas por via subcutânea a cada 4 semanas e as concentrações séricas mínimas se aproximaram do estado de equilíbrio em 12 semanas de administração. A meia-vida eficaz de Pasurta® é de 28 dias.

- Absorção
Após uma única dose subcutânea de 70 mg ou 140 mg de Pasurta® administrada a adultos saudáveis, as concentrações séricas máximas medianas foram atingidas em aproximadamente 6 dias e a biodisponibilidade absoluta estimada foi de 82%.

- Distribuição
Após uma única dose intravenosa de 140 mg, o volume de distribuição médio (DP) durante a fase terminal (V_z) foi estimado em 3,86 (0,77) L.

- Metabolismo e excreção
Foram observadas duas fases de eliminação para Pasurta®. Em baixas concentrações, a eliminação ocorre predominantemente através da ligação saturável ao alvo (CGRP-R), enquanto em concentrações mais elevadas a eliminação de Pasurta® ocorre em grande parte através de uma via proteolítica não específica e não saturável.

-Populações específicas
A farmacocinética do erenumabe não foi afetada por idade, gênero, raça, subtipo de migrânea (migrânea episódica ou crônica) ou clearance de creatinina, em todas as populações aprovadas com base na análise de farmacocinética (PK) populacional.

Dados de segurança pré-clínicos
- Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade
Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com Pasurta®. Pasurta® não é farmacologicamente ativo em roedores e apresenta atividade biológica nos macacos cynomolgus, mas essa espécie não é um modelo apropriado para avaliação do risco tumorigênico. O potencial mutagênico Pasurta® não foi avaliado; no entanto, não se espera que anticorpos monoclonais alterem o DNA ou os cromossomos.
Não houve efeitos adversos nos marcadores de substituição da fertilidade (patologia anatômica ou alterações histopatológicas em órgãos reprodutivos) no estudo de toxicologia crônica em macacos sexualmente maduros que administraram Pasurta® por via subcutânea em níveis de dose de até 150 mg/kg duas vezes por semana durante 6 meses, em exposições sistêmicas até 283 ou 123 vezes superiores à dose clínica de 70 mg ou 140 mg uma vez por mês,

respectivamente, com base na AUC sérica.

- Toxicologia animal
Não houve efeitos adversos em macacos que receberam doses de até 150 mg/kg SC duas vezes por semana durante até 6 meses em exposições sistêmicas até 283 ou 123 vezes superiores à dose clínica de 70 mg ou 140 mg uma vez por mês, respectivamente, com base na AUC sérica.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Esse medicamento é contraindicado para paciente com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer componente da fórmula, ver "Composição".

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Populações especiais
- Pacientes pediátricos
A segurança e a eficácia de Pasurta® não foram estudadas em pacientes pediátricos.

- Pacientes geriátricos
Os estudos clínicos do Pasurta® não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se respondem de maneira diferente dos pacientes mais jovens. Não é necessário ajuste posológico dado que a farmacocinética do erenumabe não é afetada pela idade.

- Comprometimento renal
Não é necessário ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal leve a moderado. A análise farmacocinética da população de dados integrados dos estudos clínicos de Pasurta® não revelou diferença na farmacocinética do erenumabe em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada em relação àqueles com função renal normal. Pacientes com insuficiência renal severa (TFGe <30 mLs/min/1,73 m^2) não foram estudados.

- Comprometimento hepático
Não foram realizados estudos clínicos em pacientes com insuficiência hepática. O erenumabe, como anticorpo monoclonal humano, não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 e a depuração hepática não é a principal via de depuração do erenumabe.

- Gravidez
Não há estudos adequados e bem controlados sobre o uso de Pasurta® em mulheres grávidas. Em um estudo de reprodução de macaco *cynomolgus*, não houve efeitos sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário ou pós-natal (idade até 6 meses) quando o erenumabe foi administrado durante a gravidez em níveis de exposição 40 ou 17 vezes superiores aos alcançados em pacientes que receberam erenumabe no regime de dose de 70 mg ou 140 mg uma vez ao mês, respectivamente, com base na área sob a curva de concentração (AUC). Foram observadas concentrações séricas de erenumabe mensuráveis nos macacos bebês ao nascer, confirmando que erenumabe, como outros anticorpos IgG, atravessa a barreira placentária.

Estudos em animais nem sempre são preditivos de resposta humana e, portanto, não se sabe se Pasurta® pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Pasurta® deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.
Pasurta® enquadra-se na categoria B de risco na gravidez, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Lactação
Não se sabe se Pasurta® está presente no leite humano. Não há dados sobre os efeitos de Pasurta® na criança amamentada ou os efeitos de Pasurta® na produção de leite. Como os medicamentos são excretados no leite humano e devido ao potencial de efeitos adversos em lactentes de Pasurta®, uma decisão deve ser tomada quanto a interrupção da amamentação ou descontinuação de Pasurta®, levando em consideração o potencial benefício de Pasurta® para a mãe e o benefício potencial da amamentação para a criança.

- Fertilidade
Não há dados disponíveis sobre o efeito de Pasurta® na fertilidade humana. Não houve efeitos adversos nos marcadores de substituição de fertilidade (patologia anatômica ou alterações histopatológicas nos órgãos reprodutores) em macacos sexualmente maduros em exposições sistêmicas até 283 ou 123 vezes superiores à dose clínica de 70 ou 140 mg uma

vez ao mês, respectivamente, com base na AUC sérica (vide "Características farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos").

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas
Não é esperado que Pasurta® influencie na capacidade de conduzir e usar máquinas.

Reações de hipersensibilidade
Reações graves de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, angioedema e reações anafilactóides, foram relatadas com Pasurta® na experiência pós-comercialização. Essas reações podem ocorrer em minutos, embora algumas possam ocorrer mais de uma semana após o tratamento. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave ou grave, interrompa a administração de Pasurta® e inicie a terapia apropriada (vide "Contraindicações").

Constipação com complicações graves
Constipação com complicações graves foi relatada com Pasurta® na experiência pós-comercialização. Na maioria destes casos, o início foi relatado após a primeira dose de Pasurta®; no entanto, os pacientes também apresentaram esses eventos posteriormente no tratamento. Muitos dos casos de constipação com complicações graves foram relatados em pacientes que têm histórico de constipação ou usam simultaneamente medicamentos associados à diminuição da motilidade gastrointestinal. Em alguns casos graves, foi necessária hospitalização;

Monitore os pacientes tratados com Pasurta® para constipação grave e gerencie conforme clinicamente apropriado. Aconselhe os pacientes a procurar atendimento médico se desenvolverem constipação grave.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Em um estudo aberto, farmacocinético, de interação medicamentosa de Pasurta® e um contraceptivo oral combinado em pacientes do sexo feminino saudáveis, o erenumabe (140 mg subcutâneo [SC], dose única) não afetou a farmacocinética de um contraceptivo oral combinado contendo etinilestradiol e norgestimato.
Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado em voluntários saudáveis, a administração concomitante de erenumabe (140 mg por via intravenosa [IV], dose única) com sumatriptano não teve efeito sobre a pressão arterial em repouso em comparação com o sumatriptano isolado. Pasurta® não teve efeito sobre a farmacocinética do sumatriptano.
O erenumabe não é metabolizado por enzimas do citocromo P450 e é improvável que cause alterações acentuadas nas citocinas pró-inflamatórias que possam afetar a expressão ou atividade da enzima do citocromo P450. Como resultado, são improváveis as interações com medicações concomitantes que são substratos, indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450.

Interações com testes laboratoriais e diagnósticos
A interferência de Pasurta® com testes laboratoriais e/ou de diagnóstico não foi estudada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Pasurta® deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2ºC e 8ºC) na embalagem original para proteger da luz até o momento do uso. Não congelar e não agitar.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Depois de retirado da geladeira, Pasurta® deve ser mantido em temperatura ambiente controlada (até 30°) na embalagem original e deve ser utilizado dentro de 14 dias. Despreze o Pasurta® que foi deixado à temperatura ambiente por mais de 14 dias.

Pasurta® é uma solução estéril, livre de conservantes, clara a opalescente, incolor a amarelada e praticamente livre de partículas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dosagem

A dose recomendada de Pasurta® é de 70 mg administrados uma vez ao mês.
Alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose de 140 mg administrada uma vez por mês (vide 'Resultado de Eficácia').

Se a dose de Pasurta® for esquecida, administre o medicamento o mais rápido possível. Posteriormente, Pasurta® pode ser agendado mensalmente a partir da data da última dose.

Método de administração

Pasurta® deve ser administrado por via subcutânea.

Pasurta® pode ser auto-administrado pelo paciente.
A administração deve ser realizada por uma pessoa que foi treinada para administrar o produto. Para administrar a dose de 140 mg, administre duas injeções subcutâneas consecutivas de 70 mg cada de Pasurta® ou uma injeção subcutânea de 140 mg.

Para obter instruções detalhadas sobre armazenamento, manipulação e administração, siga as instruções fornecidas nas "Instruções de uso".

Instruções de uso
Instruções especiais de uso e manuseio

- Antes da administração subcutânea, deixar o Pasurta® sob repouso à temperatura ambiente por pelo menos 30 minutos, protegido da luz solar direta. Não aquecer usando uma fonte de calor, como água quente ou micro-ondas.
- Não agite o produto.
- Inspecione visualmente a solução quanto a partículas e mudança na coloração. Não use o produto caso esteja turvo, descolorido ou contenha flocos ou partículas.
- As doses podem ser administradas na parte superior do braço, na coxa ou no abdômen. Os locais de injeção devem ser alternados e as injeções não devem ser administradas em áreas onde a pele está sensível, machucada, vermelha ou rígida.
- Qualquer produto não utilizado ou material de resíduos deve ser descartado em local apropriado.

Instruções importantes de administração

- Inspecione visualmente Pasurta® quanto a partículas e mudança na coloração. Pasurta® é uma solução clara a opalescente, incolor a amarela clara. Não use caso a solução se apresente turva ou com mudança na coloração ou contenha flocos ou partículas.
- Administre Pasurta® no abdômen, na coxa ou na parte superior do braço por via subcutânea. Caso deseje usar o mesmo local de injeção, verifique se não é o mesmo ponto que você usou para uma injeção anterior. Não injetar em áreas em que a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou rígida.
- A seringa preenchida é de uso único e projetados para fornecer todo o conteúdo sem resíduo remanescente.
  O protetor da agulha dentro da tampa cinza da agulha da seringa preenchida contém borracha natural seca (derivada do látex), o que pode causar reações alérgicas em pacientes sensíveis ao látex.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Os dados de dois estudos clínicos de fase 3 e dois de fase 2 em migrânea foram agrupados para avaliar a segurança de Pasurta® em comparação com o placebo até 12 semanas após o início do tratamento.
Houve um total de 2656 pacientes (1613 Pasurta® e 1043 placebo) nestes estudos. Destes, 893 pacientes receberam dose de 70 mg de Pasurta® e 507 pacientes receberam a dose de 140 mg de Pasurta®.
A população de segurança global para inclusão da fase de extensão aberta com Pasurta® inclui 2537 pacientes (3040,2 pacientes-ano) que receberam pelo menos uma dose de Pasurta®: 2280 pacientes foram expostos por pelo menos 6 meses, 1320 foram expostos para pelo menos 12 meses e 217 pacientes foram expostos durante 5 anos. O perfil de segurança global de Pasurta® seguiu consistente durante os 5 anos do tratamento à longo prazo na fase de extensão aberta

Resumo tabulado de reações adversas

A Tabela 7 resume todas as reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com Pasurta® durante o período controlado por placebo de 12 semanas dos estudos agrupados. A maioria das reações adversas aos medicamentos (RAMs) apresentava severidade leve ou moderada.

Tabela 7 – Reações adversas com Pasurta®

Classe de Sistemas de Órgãos	Termo Preferencial da Reação Adversa	Categoria de Frequência	Incidência global de pacientes a 70 mg (N = 893) n (%)	Incidência global de pacientes a 140 mg (N = 507) n	Natureza/ Gravidade / Seriedade
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Reações no local de	Comum	50 (5.6)[a]	23 (4,5)[a]	
Distúrbios gastrintestinais	Constipação	Comum	12 (1,3)	16 (3,2)	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Espasmo muscular	Comum	1 (0,1)	10 (2,0)	Foi relatado um evento de grau 3 (0,2%); todos os outros eventos foram de grau 1- 2.[c]
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Prurido[b]	Comum	6 (0.7)[b]	9 (1,8)[b]	

Nota: A frequência é fornecida pela categoria CIOMS (p.ex., Muito Comum (≥ 10%), Comum (≥ 1% e < 10%), incomum (≥ 0,1% e < 1%), rara (≥ 0,01% e < 0,1%), muito rara (< 0,01%)).

[a] As reações no local de injeção incluem múltiplos termos preferenciais, como dor no local da injeção e eritema no local da injeção.

[b] O prurido inclui os termos preferenciais de prurido generalizado, prurido e erupção cutânea pruriginosa.

[c] Os graus de gravidade são baseados nos Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE). Grau 1,Leve; Grau 2, Moderado; Grau 3, Severo ou clinicamente significativo; Grau 4, Consequências que ameaçam a vida; Grau 5, Óbito.

Descrição de reações adversas selecionadas

- Reações no local de injeção

No período integrado de estudos de 12 semanas placebo-controlado, em pacientes tratados com Pasurta®, as reações do local de injeção mais frequentes foram dor no local da injeção, eritema no local da injeção e prurido no local da injeção. A maioria das reações do local de injeção teve gravidade de grau 1 (leve) e transitório. A dor no local de injeção diminuiu tipicamente dentro de 1 hora após a administração. Um paciente tratado com Pasurta® 70 mg SC interrompeu a administração devido a erupção no local da injeção e nenhum paciente tratado com Pasurta® a 140 mg SC descontinuou devido a reações no local de injeção no período de 12 semanas controlado por placebo de estudos.

Constipação

No período integrado de estudos de 12 semanas placebo-controlado, foram relatados 28 casos de constipação em 1400 pacientes tratados com Pasurta®. Todos foram de gravidade leve ou moderada. A maioria dos casos (23) teve início dentro de um mês após a primeira dose; no entanto, alguns pacientes também apresentaram constipação mais tarde no tratamento. Na maioria dos casos (18), a constipação desapareceu em três meses. Todos os casos, exceto um, continuaram o tratamento.

Dados de pós-comercialização

Distúrbios do sistema imunológico

- Reações graves de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, angioedema e reações anafilactóides (vide "Advertências e Precauções").

Distúrbios gastrintestinais

- Constipação com complicações graves (vide "Advertências e Precauções")
- Feridas orais (por exemplo, estomatite, ulceração na boca, bolhas na mucosa oral).

Afecções do tecido cutâneo e subcutâneo

- Alopecia;
- Erupção cutânea (por exemplo, erupção papular, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea eritematosa, urticária, bolha).

Imunogenicidade
Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial de imunogenicidade. A imunogenicidade de

Pasurta® foi avaliada utilizando um imunoensaio para a detecção de anticorpos de ligação anti-erenumabe. Para pacientes cujos soros tiveram resultados positivos no imunoensaio de triagem, um ensaio biológico *in vitro* foi realizado para detectar anticorpos neutralizantes.
Nos 4 estudos de eficácia da profilaxia da migrânea [20120178, 020120295, 20120296 e 201220297], a incidência de desenvolvimento de anticorpos anti-erenumabe durante a fase de tratamento em duplo cego foi de 6,3% (56/884) entre os pacientes que receberam uma dose de 70 mg de Pasurta® (3 dos quais tinham atividade neutralizante *in vitro)* e 2,6% (13/504) entre pacientes que receberam 140 mg de dose de Pasurta® (nenhum dos quais tinha atividade neutralizadora *in vitro*). Incluindo os dados globais dos 4 estudos durante a fase de extensão aberta, a incidência do desenvolvimento dos anticorpos anti-erenumabe foi de 8,0% (185/2303) dos pacientes que somente receberam 70 mg ou 140 mg de Pasurta® durante todo estudo (8 dos quais tiveram atividade neutralizante *in vitro*). Não houve impacto do desenvolvimento do anticorpo anti-erenumabe na eficácia ou na segurança do erenumabe. A incidência de anticorpos antimedicamentos (ADAs) é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada da positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manuseio de amostras, tempo de coleta de amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para erenumabe com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não há experiência com superdosagem em estudos clínicos com Pasurta®. Foram administradas doses até 280 mg de SC em estudos clínicos sem evidência de toxicidade limitante de dose.
No caso de uma superdosagem, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e medidas de suporte instituídas conforme necessário.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
MS – 1.0068.1160
Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:
Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Amgen Manufacturing Limited, Juncos, Porto Rico (EUA).
Embalado por: Amgen Manufacturing Limited, Juncos, Porto Rico (EUA) OU
Alcon-Couvreur NV, Puurs, Bélgica (vide cartucho).
® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/04/2022.

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

CDS 23.03.22
2022-PSB/GLC-1272-s
VPS7