

**I PIELIKUMS**

**ZĀĻU APRAKSTS**

## **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AJOVY 225 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē  
AJOVY 225 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšķircē

## **2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

### Pilnšķircē

Viena pilnšķircē satur 225 mg fremanezumaba (*fremanezumabum*).

### Pildspalvveida pilnšķircē

Viena pildspalvveida pilnšķircē satur 225 mg fremanezumaba (*fremanezumabum*).

Fremanezumabs ir humanizēta monoklonāla antiviela, kas iegūta Ķīnas kāmju olnīcu (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) šūnās ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## **3. ZĀĻU FORMA**

### Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums, kura pH ir 5,5 un osmolalitāte ir 300-450 mOsm/kg.

## **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

AJOVY ir paredzēts migrēnas profilaksei pieaugušajiem, kuriem mēnesī ir vismaz 4 dienas ar migrēnu.

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana ir jāuzsāk ārstam ar pieredzi migrēnas diagnosticēšanā un ārstēšanā.

#### Devas

Ir pieejamas divas devu lietošanas izvēles:

- 225 mg vienu reizi mēnesī (deva vienu reizi mēnesī) vai
- 675 mg ik pēc 3 mēnešiem (deva vienu reizi ceturksnī)

Nomainot devas lietošanas shēmu, jaunās shēmas pirmā deva ir jālieto iepriekšējās shēmas nākamajā ieplānotajā devas lietošanas dienā.

Uzsākot ārstēšanu ar fremanezumabu, vienlaicīgu migrēnas profilaktisko ārstēšanu var turpināt, ja ārsts to uzskata par nepieciešamu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ieguvums no ārstēšanas jāizvērtē 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas sākuma. Jebkurš turpmāks lēmums par ārstēšanas turpināšanu jāpieņem par katru pacientu individuāli. Pēc tam ieteicams regulāri pārskatīt nepieciešamību turpināt ārstēšanu.

### *Izlaista deva*

Ja fremanezumaba injekcija ieplānotajā datumā tiek izlaista, devu lietošana ir jāaizstās pēc iespējas ātrāk norādītajā devā un lietošanas shēmā. Nedrīkst lietot divkāršu devu, lai aizstātu izlaisto devu.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Par fremanezumaba lietošanu pacientiem no 65 gadu vecuma ir pieejami ierobežoti dati. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru vai aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediatriskā populācija*

AJOVY drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

AJOVY ir paredzētas tikai subkutānai injekcijai. AJOVY var injicēt vēderā, augšstilbā vai augšdelmā vietās, kas nav jutīgas, ar zilumiem, apsārtušas vai sacietējušas. Vairāku injekciju veikšanai injekcijas vietas ir jāmaiņa.

Pacenti var veikt injekcijas paši, ja veselības aprūpes speciālists ir apmācījis viņus subkutāno injekciju veikšanā sev. Sīkākus norādījumus skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas

Lietojot fremanezumabu, reti ziņots par anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairums reakciju radās 24 stundu laikā pēc lietošanas, lai gan dažas reakcijas bija vēlīnas. Pacenti ir jābrīdina par simptomiem, kas ir saistīti ar paaugstinātas jutības reakcijām. Ja rodas nopietna paaugstinātas jutības reakcija, jāuzsāk atbilstoša terapija, un ārstēšanu ar fremanezumabu nedrīkst turpināt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Smagas kardiovaskulāras slimības

Pacenti ar noteiktām smagām kardiovaskulārām slimībām tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati par drošumu šiem pacientiem nav pieejami.

## Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Formāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar AJOVY nav veikti. Pamatojoties uz fremanezumaba raksturojumu, nav sagaidāma farmakokinētiska mijiedarbība ar citām zālēm. Turklat vienlaicīga zāļu lietošana pret akūtu migrēnu (it īpaši pretsāpju līdzekļu, melnā rudzu grauda (ergotamīna) un triptāna līdzekļu) un migrēnas profilakses līdzekļu lietošana klīniskajos pētījumos neietekmēja fremanezumaba farmakokinētiku.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par AJOVY lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no AJOVY lietošanas grūtniecības laikā.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai fremanezumabs izdalās cilvēka pienā. Tomēr ir zināms, ka cilvēka IgG izdalās cilvēka pienā pirmajās dienās pēc dzemdībām, bet drīz pēc tam samazinās līdz zemai koncentrācijai, tāpēc šajā īsajā laika periodā never Izslēgt risku ar krūti barotiem zīdaiņiem. Fremanezumaba turpmāka lietošana barošanas ar krūti laikā jāapsver tikai tādā gadījumā, ja ir klīniski nepieciešams.

### Fertilitāte

Dati par fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

AJOVY neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Zāļu reģistrācijas pētījumos ar AJOVY tika ārstēti vairāk nekā 2500 pacienti (vairāk nekā 1900 pacientgadus). Vairāk nekā 1400 pacienti tika ārstēti vismaz 12 mēnešus.

Bieži ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības bija vietējas reakcijas injekcijas vietā (sāpes [24%], sacietējums [17%], eritēma [16%] un nieze [2%]).

### Nevēlamo blakusparādību uzskaņojums tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas ziņojumos novērotās nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma grupas ir noteiktas šādi: loti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $<1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $<1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $<1/1000$ ); loti reti ( $<1/10\ 000$ ). Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības ir sarindotas pēc to biežuma, kā pirmās norādot visbiežākās.

AJOVY ir noteiktas šādas nevēlamās blakusparādības (1. tabula).

### **1. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

<b>MedDRA orgānu sistēmu klase</b>	<b>Biežums</b>	<b>Nevēlamā blakusparādība</b>
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Retāk	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā izsitumi, nieze, nātrene un tūska
	Reti	Anafilaktiska reakcija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Ļoti bieži	Sāpes injekcijas vietā Saciņojums injekcijas vietā Eritēma injekcijas vietā
	Bieži	Nieze injekcijas vietā
	Retāk	Izsitumi injekcijas vietā

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Reakcijas injekcijas vietā*

Visbiežāk novērotās vietējās reakcijas injekcijas vietā bija sāpes, sacietējums un eritēma. Visas vietējās reakcijas injekcijas vietā bija pārejošas un pēc smaguma pakāpes galvenokārt vieglas līdz vidēji smagas. Sāpes, sacietējumu un eritēmu parasti novēroja tūlīt pēc injekcijas, savukārt niezes un izsitumu parādīšanās laika mediāna bija attiecīgi pēc 24 un 48 stundām. Visas reakcijas injekcijas vietā izzuda visbiežāk pēc dažām stundām vai dienām. Parasti reakciju dēļ injekcijas vietā nebija nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu.

##### *Nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas*

Reti ziņots par anafilaktiskām reakcijām. Vairumā gadījumu šīs reakcijas radās 24 stundu laikā pēc lietošanas, lai gan dažas reakcijas bija vēlīnas.

##### *Imūngenitāte*

Placebo kontrolētos pētījumos 0,4% pacientu (6 no 1701), kuri tika ārstēti ar fremanezumabu, izveidojās antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA). Antivielu atbildes reakcija bija ar zemu titru. Vienam no šiem 6 pacientiem izveidojās neutralizējošas antivielas. Pēc 12 mēnešu ilgas ārstēšanas ADA tika noteiktas 2,3% pacientu (43 no 1888), un 0,95% šo pacientu izveidojās neutralizējošas antivielas. ADA veidošanās neietekmēja fremanezumaba drošumu un efektivitāti.

#### Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi zinot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti zinot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās zinošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos intravenozi tika ievadīts līdz pat 2000 mg lielas devas, neradot toksicitāti, kuru ierobežo devas lielums. Pārdozēšanas gadījumā ir ieteicams kontrolēt pacientu, vai neparādās kādas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un sniegt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, ja nepieciešams.

## **5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsāpju līdzekļi, ar kalcitonīna gēnu saistītā peptīda antagonists. AT&K kods: N02CD03.

## Darbības mehānisms

Fremanezumabs ir humanizēta IgG2Δa/kapa monoklonālā antiviela, kas iegūta no peļu prekursora. Fremanezumabs selektīvi piesaistās ar kalcitonīna gēnu saistītā peptīda (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) ligandam un bloķē abu CGRP izoformu ( $\alpha$ - un  $\beta$ -CGRP) piesaisti CGRP receptoram. Precīzs darbības mehānisms, kā fremanezumabs novērš migrēnas lēkmes, nav zināms, tomēr tiek uzskatīts, ka migrēnas novēršana tiek panākta ar tā modulējošo iedarbību uz trijzaru nerva sistēmu. Ir pierādīts, ka CGRP līmenis migrēnas laikā ievērojami paaugstinās un pēc galvassāpju atvieglošanas tas atgriežas normālajā līmenī.

Fremanezumabs ir ļoti specifisks CGRP bloķētājs un nepiesaistās cieši saistītiem grupas locekļiem (piemēram, amilīnam, kalcitonīnam, intermedīnam un adrenomēdulīnam).

## Klīniskā efektivitāte un drošums

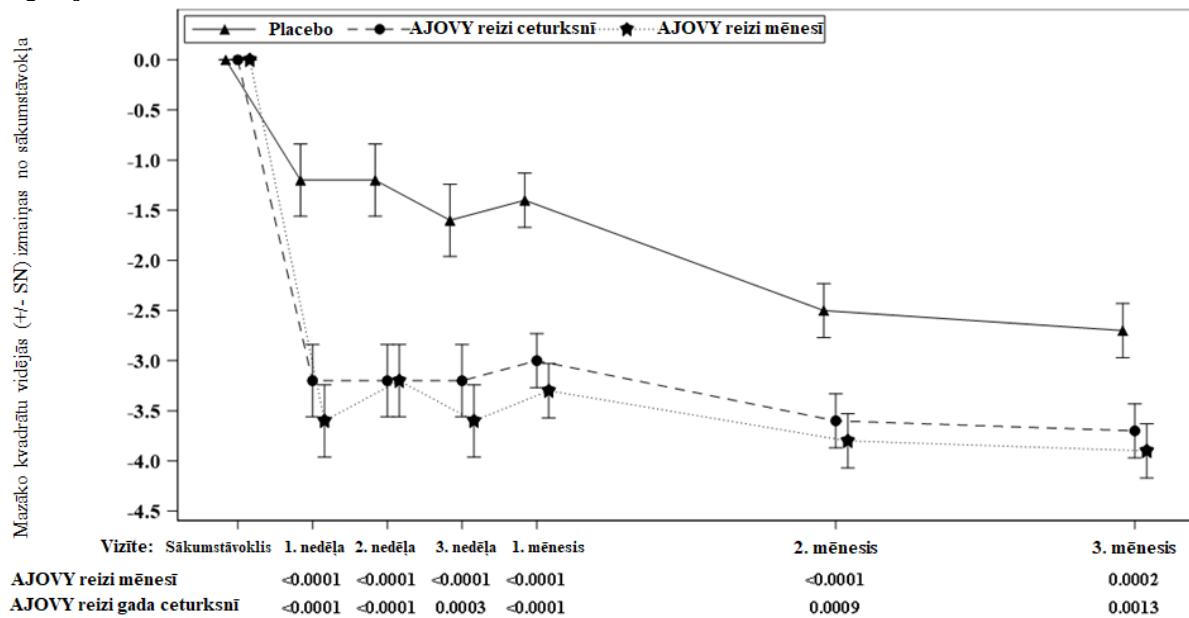
Fremanezumaba efektivitāte tika izvērtēta divos randomizētos, 12 nedēļu ilgos, dubultaklos, placebo kontrolētos III fāzes pētījumos pieaugušiem pacientiem ar epizodisku (1. pētījums) un hronisku (2. pētījums) migrēnu. Pētījumos iekļautiem pacientiem bija vismaz 12 mēnešu ilga migrēna anamnēzē (ar auru un bez aurās) saskaņā ar Starptautiskās galvassāpju traucējumu klasifikācijas (ICHD-III) diagnosticēšanas kritērijiem. No pētījuma tika izslēgti gados vecāki pacienti ( $>70$  gadi), pacienti, kuri lietoja opioīdus vai barbiturātus vairāk nekā 4 dienas mēnesī, un pacienti ar iepriekšēju miokarda infarktu, cerebrovaskulāru notikumu un trombembolijs notikumiem.

### *Epizodiskas migrēnas pētījums (1. pētījums)*

Fremanezumaba efektivitāte tika izvērtēta, ārstējot epizodisku migrēnu randomizētā, daudzcentru, 12 nedēļu ilgā, placebo kontrolētā, dubultaklā pētījumā (1. pētījums). Pētījumā tika iekļauti pieaugušie ar epizodisku migrēnu anamnēzē (mazāk par 15 dienām ar galvassāpēm mēnesī). Pavisam 875 pacienti (742 sievietes, 133 vīrieši) tika randomizēti trīs grupās: 675 mg fremanezumaba ik pēc 3 mēnešiem (vienu reizi ceturksnī, n=291), 225 mg fremanezumaba vienu reizi mēnesī (katru mēnesi, n=290) vai placebo lietošanai vienu reizi mēnesī (n=249), ievadot subkutānas injekcijas veidā. Demogrāfiskais un slimības raksturojums sākotnējā stāvoklī bija līdzsvarots un salīdzināms starp pētījuma grupām. Pacientu vecuma mediāna bija 42 gadi (robežas no 18 līdz 70 gadiem), 85% bija sievietes un 80% bija baltās rases. Vidējais migrēnas biežums sākotnējā stāvoklī bija aptuveni 9 dienas ar migrēnu mēnesī. Pacientiem pētījuma laikā bija atlauts izmantot zāles pret akūtām galvassāpēm. Pacientu apakškopai (21%) bija arī atlauts vienlaicīgi lietot vienas bieži izmantotas galvassāpju profilakses zāles (bēta blokatorus, kalcija kanālu blokatoru/benzocikloheptēna līdzekļus, antidepresantus, antikonvulsantus). Pavisam 19% pacientu iepriekš bija lietojuši topiramātu. Kopā 791 pacients pabeidza 12 nedēļu ilgo dubultaklo ārstēšanas periodu.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vidējā dienu skaita ar migrēnu mēnesī vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 12 nedēļu ilgā ārstēšanas periodā. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija vismaz 50% liela samazinājuma sasniegšana no sākotnējā stāvokļa dienu skaitā ar migrēnu mēnesī (50% atbildes reakcijas rādītājs), pacientu ziņotā MIDAS punktu skaita vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa un izmaiņas no sākotnējā stāvokļa mēneša vidējā dienu skaitā, kad tika lietotas zāles pret akūtām galvassāpēm. Fremanezumaba devas shēma vienu reizi mēnesī un vienu reizi ceturksnī demonstrēja statistiski nozīmīgu un klīniski būtisku galveno mērķa kritēriju uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. tabulu). Iedarbība tika arī novērota jau pirmajā mēnesī un saglabājās visā ārstēšanas periodā (skatīt 1. attēlu).

**1. attēls. Mēneša dienu ar migrēnu vidējā skaita vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa  
1. pētījumā**



Vidējā vērtība sākotnējā stāvoklī (vidējais dienu ar migrēnu skaits mēnesī): placebo: 9,1, AJOVY vienu reizi ceturksnī: 9,2; AJOVY vienu reizi mēnesī: 8,9.

**2. tabula. Galvenie efektivitātes rezultāti epizodiskas migrēnas 1. pētījumā**

Efektivitātes mērķa kritērijs	Placebo (n=290)	Fremanezumabs <b>675 mg vienu reizi ceturksnī</b> (n=288)	Fremanezumabs <b>225 mg vienu reizi mēnesī</b> (n=287)
<b>MMD</b>			
Vidējās izmaiņas <sup>a</sup> (95% TI)	-2,2 (-2,68; -1,71) -	-3,4 (-3,94; -2,96) -1,2 (-1,74; -0,69) 9,2 (2,62)	-3,7 (-4,15; -3,18) -1,4 (-1,96; -0,90) 8,9 (2,63)
TD (95% TI) <sup>b</sup>	9,1 (2,65)		
Sākotnējais stāvoklis (SN)			
<i>P vērtība (salīdzinot ar placebo)<sup>a</sup></i>	-	<i>p&lt;0,0001</i>	<i>p&lt;0,0001</i>
<b>MHD</b>			
Vidējās izmaiņas <sup>a</sup> (95% TI)	-1,5 (-1,88; -1,06) -	-3,0 (-3,39; -2,55) -1,5 (-1,95; -1,02) 7,2 (3,14)	-2,9 (-3,34; -2,51) -1,5 (-1,92; -0,99) 6,8 (2,90)
TD (95% TI) <sup>b</sup>	6,9 (3,13)		
Sākotnējais stāvoklis (SN)			
<i>P vērtība (salīdzinot ar placebo)<sup>a</sup></i>	-	<i>p&lt;0,0001</i>	<i>p&lt;0,0001</i>
<b>50% atbildes reakcijas rādītājs MMD</b>			
Procentuāli [%]	27,9%	44,4%	47,7%
<i>P vērtība (salīdzinot ar placebo)</i>	-	<i>p&lt;0,0001</i>	<i>p&lt;0,0001</i>
<b>75% atbildes reakcijas rādītājs MMD</b>			
Procentuāli [%]	9,7%	18,4%	18,5%
<i>P vērtība (salīdzinot ar placebo)</i>	-	<i>p=0,0025</i>	<i>p=0,0023</i>
<b>MIDAS kopā</b>			

Vidējās izmaiņas <sup>a</sup> (95% TI) Sākotnējais stāvoklis (SN)	-17,5 (-20,62; -14,47) 37,3 (27,75)	-23,0 (-26,10; -19,82) 41,7 (33,09)	-24,6 (-27,68; -21,45) 38 (33,30)
<i>P vērtība (salīdzinot ar placebo)<sup>a</sup></i>	-	<i>p=0,0023</i>	<i>p&lt;0,0001</i>
<b>MAHMD</b>			
Vidējās izmaiņas <sup>a</sup> (95% TI) TD (95% TI) <sup>b</sup> Sākotnējais stāvoklis (SN)	-1,6 (-2,04; -1,20) -	-2,9 (-3,34; -2,48) -1,3 (-1,73; -0,78) 7,7 (3,60)	-3,0 (-3,41; -2,56) -1,3 (-1,81; -0,86) 7,7 (3,37)
<i>P vērtība (salīdzinot ar placebo)<sup>a</sup></i>	-	<i>p&lt;0,0001</i>	<i>p&lt;0,0001</i>

TI = ticamības intervāls; MAHMD = mēneša dienu skaits, kad lietotas zāles pret akūtām galvassāpēm (*monthly acute headache medication days*); MHD = mēneša dienu skaits ar vismaz vidēji smagām galvassāpēm (*monthly headache days of at least moderate severity*); MIDAS = Migrēnas izraisītās nespējas novērtējums (*Migraine Disability Assessment*); MMD = dienas ar migrēnu mēnesī (*monthly migraine days*); SN = standartnovirze; TD = ārstēšanas atšķirība (*treatment difference*).

<sup>a</sup> Visu mērķa kritēriju vidējās izmaiņas un TI pamatojas uz ANCOVA modeli, kas ietver ārstēšanu, dzimumu, reģionu un profilaktisko zāļu lietošanu sākotnējā stāvoklī (jā/nē) kā fiksētu efektu un attiecīgo sākotnējā stāvokļa vērtību un gadus kopš migrēnas sākuma kā kovariātas.

<sup>b</sup> Ārstēšanas atšķirība pamatojas uz MMRM analīzi ar ārstēšanu, dzimumu, reģionu un profilaktisko zāļu lietošanu sākotnējā stāvoklī (jā/nē), mēnesi un ārstēšanas mēnesi kā fiksētu efektu un attiecīgo sākotnējā stāvokļa vērtību un gadus kopš migrēnas sākuma kā kovariātas.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja vienas citas profilaktiskas migrēnas zāles, ārstēšanas atšķirība mēneša dienu ar migrēnu (MMD) skaita samazinājumā, kas tika novērota starp fremanezumabu 675 mg vienu reizi ceturksnī un placebo, bija -1,8 dienas (95% TI: -2,95; -0,55) un starp fremanezumabu 255 mg vienu reizi mēnesī un placebo bija -2,0 dienas (95% TI: -3,21; -0,86).

Pacientiem, kuri iepriekš bija lietojuši topiramātu, ārstēšanas atšķirība mēneša dienu ar migrēnu (MMD) skaita samazinājumā, ko novēroja starp fremanezumabu 675 mg vienu reizi ceturksnī un placebo, bija -2,3 dienas (95% TI: -3,64; -1,00) un starp fremanezumabu 255 mg vienu reizi mēnesī un placebo, bija -2,4 dienas (95% TI: -3,61; -1,13).

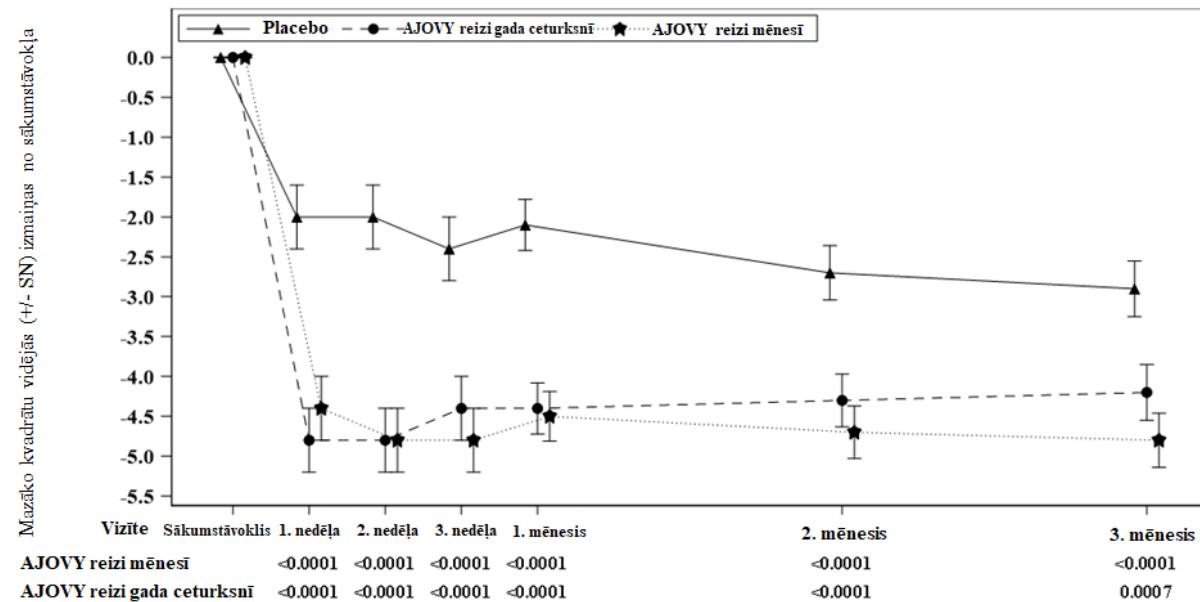
#### Hroniskas migrēnas pētījums (2. pētījums)

Fremanezumabu izvērtēja, ārstējot hronisku migrēnu randomizētā, daudzcentru, 12 nedēļu ilgā, placebo kontrolētā, dubultaklā pētījumā (2. pētījums). Pētījuma populācija ietvēra pieaugušos ar hronisku migrēnu anamnēzē (15 vai vairāk dienas ar migrēnu mēnesī). Pavisam 1130 pacienti (991 sieviete, 139 vīrieši) tika randomizēti vienā no trīs pētījuma grupām: 675 mg fremanezumaba sākuma deva, pēc kuras vienu reizi mēnesī lietoja 225 mg fremanezumaba devu (vienu reizi mēnesī, n=379), 675 mg fremanezumaba deva vienu ik pēc 3 mēnešiem (vienu reizi ceturksnī, n=376) vai placebo vienu reizi mēnesī (n=375), ko ievadīja subkutānas injekcijas veidā. Demogrāfiskais un slimības raksturojums sākotnējā stāvoklī bija līdzsvarots un salīdzināms starp pētījuma grupām. Pacientu vecuma mediāna bija 41 gads (diapazonā no 18 līdz 70 gadiem), 88% bija sievietes un 79% bija baltās rases. Vidējais galvassāpju biežums sākotnējā stāvoklī bija aptuveni 21 diena ar galvassāpēm mēnesī (no kurām 13 dienas ar galvassāpēm bija vismaz vidēji smagas). Pacientiem pētījuma laikā bija atlauts lietot zāles pret akūtām galvassāpēm. Pacientu apakškopai (21%) bija arī atlauts vienlaicīgi lietot vienas bieži lietotās profilakses zāles (bēta blokatorus, kalcija kanāla blokatoru/benzocikloheptēna līdzekļus, antidepresantus, antikonvulsantus). Pavisam 30% pacientu iepriekš bija lietojuši topiramātu un 15% onabotulīna toksīnu A. Kopā 1034 pacienti pabeidza 12 nedēļu ilgu, dubultaklo ārstēšanas periodu.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija mēneša vidējo dienu skaita ar galvassāpēm, kas bija vismaz vidēji smagas, vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 12 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija vismaz 50% liela samazinājuma sasniegšana no sākotnējā stāvokļa

mēneša dienu ar galvassāpēm, kuras bija vismaz vidēji smagas, skaitā (50% ar atbildes reakciju), pacienta ziņotā HIT-6 rādītajā vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa un mēneša vidējā dienu skaits izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, kad tika lietotas zāles pret akūtām galvassāpēm. Fremanezumaba devas shēma gan vienu reizi mēnesī, gan vienu reizi ceturksnī demonstrēja statistiski nozīmīgu un klīniski būtisku galveno mērķa kritēriju uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa, salīdzinot ar placebo (skatīt 3. tabulu). Iedarbība tika novērota jau pirmajā mēnesī un saglabājās visā ārstēšanas periodā (skatīt 2. attēlu).

## 2. attēls. Mēneša dienu ar galvassāpēm, kuras bija vismaz vidēji smagas, vidējā skaita vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 2. pētījumā



Vidējā vērtība sākotnējā stāvoklī (dienu ar galvassāpēm, kas ir vismaz vidēji smagas, vidējais skaits mēnesī): placebo: 13,3, AJOVY vienu reizi ceturksnī: 13,2; AJOVY vienu reizi mēnesī: 12,8.

**3. tabula. Galvenie efektivitātes rezultāti hroniskas migrēnas 2. pētījumā**

Efektivitātes mērķa kritērijs	Placebo (n=371)	Fremanezumabs 675 mg vienu reizi ceturksnī (n=375)	Fremanezumabs 225 mg vienu reizi mēnesī ar 675 mg sākuma devu (n=375)
<b>MHD</b>			
Vidējās izmaiņas <sup>a</sup> (95% TI)	-2,5 (-3,06; -1,85)	-4,3 (-4,87; -3,66)	-4,6 (-5,16; -3,97)
TD (95% CI) <sup>b</sup>	13,3 (5,80)	-1,8 (-2,45; -1,13)	-2,1 (-2,77; -1,46)
Sākotnējais stāvoklis (SN)		13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
<i>P vērtība (salīdzinot ar placebo)<sup>a</sup></i>	-	<i>p&lt;0,0001</i>	<i>p&lt;0,0001</i>
<b>MMD</b>			
Vidējās izmaiņa <sup>a</sup> (95% TI)	-3,2 (-3,86; -2,47)	-4,9 (-5,59; -4,20)	-5,0 (-5,70; -4,33)
TD (95% TI) <sup>b</sup>	16,3 (5,13)	-1,7 (-2,44; -0,92)	-1,9 (-2,61; -1,09)
Sākotnējais stāvoklis (SN)		16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
<i>P vērtība (salīdzinot ar placebo)<sup>a</sup></i>	-	<i>p&lt;0,0001</i>	<i>p&lt;0,0001</i>
<b>50% atbildes reakcijas rādītājs MHD</b>			
Proporcija [%]	18,1%	37,6%	40,8%

<i>P vērtība (salīdzinot ar placebo)</i>	-	<i>p&lt;0,0001</i>	<i>p&lt;0,0001</i>
<b>75% atbildes reakcijas rādītājs MHD</b>			
Proporcija [%]	7,0%	14,7%	15,2%
<i>P vērtība (salīdzinot ar placebo)</i>	-	<i>p=0,0008</i>	<i>p=0,0003</i>
<b>HIT-6 kopā</b>			
Vidējās izmaiņas <sup>a</sup> (95% TI)	-4,5 (-5,38; -3,60) 64,1 (4,79)	-6,4 (-7,31; -5,52) 64,3 (4,75)	-6,7 (-7,71; -5,97) 64,6 (4,43)
Sākotnējais stāvoklis (SN)			
<i>P vērtība (salīdzinot ar placebo)<sup>a</sup></i>	-	<i>p=0,0001</i>	<i>p&lt;0,0001</i>
<b>MAHMD</b>			
Vidējās izmaiņas <sup>a</sup> (95% TI)	-1,9 (-2,48; -1,28) -	-3,7 (-4,25; -3,06) -1,7 (-2,40; -1,09)	-4,2 (-4,79; -3,61) -2,3 (-2,95; -1,64)
TD (95% TI) <sup>b</sup>	13,0 (6,89)	13,1 (6,79)	13,1 (7,22)
Sākotnējais stāvoklis (SN)			
<i>P vērtība (salīdzinot ar placebo)<sup>a</sup></i>	-	<i>p&lt;0,0001</i>	<i>p&lt;0,0001</i>

TI =ticamības intervāls; HIT-6 = galvassāpuju ietekmes tests (*Headache Impact Test*); MAHMD = mēneša dienu skaits, kad lietotas zāles pret akūtām galvassāpēm (*monthly acute headache medication days*); MHD = mēneša dienu ar vismaz vidēji smagām galvassāpēm skaits (*monthly headache days of at least moderate severity*); MMD = mēneša dienas ar migrēnu (*monthly migraine days*); SN = standartnovirze; TD = ārstēšanas atšķirība (*treatment difference*).

a Visiem mērķa kritērijiem vidējās izmaiņas un TI pamatojas uz ANCOVA modeli, kas ietver ārstēšanu, dzimumu, reģionu un profilaktisko zāļu lietošanu sākotnējā stāvoklī (jā/nē) kā fiksētu efektu un saistīto sākotnējā stāvokļa vērtību un gadus kopš migrēnas sākuma kā kovariātas.

b Ārstēšanas atšķirība pamatojas uz MMRM analīzi ar ārstēšanu, dzimumu, reģionu un profilaktisko zāļu lietošanu sākotnējā stāvoklī (jā/nē), mēnesi un ārstēšanas mēnesi kā fiksētu efektu un saistīto sākotnējā stāvokļa vērtību un gadus kopš migrēnas sākuma kā kovariātas.

Pacientiem ar vienām citām vienlaicīgi lietotām profilaktiskām migrēnas zālēm novērota ārstēšanas atšķirība mēneša dienu ar galvassāpēm, kuras bija vismaz vidēji smagas (MHD), skaita samazinājumā starp fremanezumabu 675 mg vienu reizi ceturksnī un placebo bija -1,3 dienas (95% TI: -2,66; 0,03) un starp fremanezumabu 225 mg vienu reizi mēnesī (ar 675 mg sākuma devu) un placebo bija -2,0 dienas (95% TI: -3,27; -0,67).

Pacientiem, kuri iepriekš bija lietojuši topiramātu, novērotā ārstēšanas atšķirība mēneša dienu ar galvassāpēm, kas bija vismaz vidēji smagas (MHD), skaita samazinājumā starp fremanezumabu 675 mg vienu reizi ceturksnī un placebo bija -2,7 dienas (95% TI: -3,88; -1,51) un starp fremanezumabu 225 mg vienu reizi mēnesī (ar 675 mg sākuma devu) un placebo bija -2,9 dienas (95% TI: -4,10; -1,78). Pacienti, kuri iepriekš bija lietojuši onabotulīna toksīnu A, novērotā ārstēšanas atšķirība mēneša dienu ar galvassāpēm, kas bija vismaz vidēji smagas (MHD), skaita samazinājumā starp fremanezumabu 675 mg vienu reizi ceturksnī un placebo bija -1,3 dienas (95% TI: -3,01; -0,37) un starp fremanezumabu 225 mg vienu reizi mēnesī (ar 675 mg sākuma devu) un placebo bija -2,0 dienas (95% TI: -3,84; -0,22).

Aptuveni 52% pacientu pētījumā pārmērīgi lietoja zāles pret akūtām galvassāpēm. Novērotā ārstēšanas atšķirība mēneša dienu ar galvassāpēm, kas bija vismaz vidēji smagas (MHD), skaita samazinājumā starp fremanezumabu 675 mg vienu reizi ceturksnī un placebo šiem pacientiem bija -2,2 dienas (95% TI: -3,14; -1,22) un starp fremanezumabu 225 mg vienu reizi mēnesī (ar 675 mg sākuma devu) un placebo bija -2,7 dienas (95% TI: -3,71; -1,78).

### Ilgtermiņa pētījums (3. pētījums)

Visiem epizodiskas un hroniskas migrēnas pacientiem iedarbība saglabājās līdz 12 papildu mēnešiem ilgtermiņa pētījumā (3. pētījums), kurā pacienti saņēma 225 mg fremanezumaba vienu reizi mēnesī vai 675 mg vienu reizi ceturksnī. 79% pacientu 3. pētījumā pabeidza 12 mēnešu ilgo ārstēšanas periodu. Apvienojot abas devu shēmas, pēc 15 mēnešiem tika novērota 6,6 dienu ar migrēnu samazināšanās mēnesī, salīdzinot ar 1. pētījuma un 2. pētījuma sākotnējo stāvokli. 61% pacientu, kuri pabeidza 3. pētījumu, sasniedza 50% atbildes reakciju pētījuma pēdējā mēnesī. 15 mēnešu apvienotajā ārstēšanas periodā netika novēroti drošuma signāli.

#### *Iekšējie un ārējie faktori*

Fremanezumaba efektivitāte un drošums tika pierādīts neatkarīgi no vecuma, dzimuma, rases, citām vienlaicīgi lietotām profilakses zālēm (bēta blokatori, kalcija kanāla blokators/benzocikloheptēns, antidepresanti, antikonvulsanti), topiramāta vai onabotulīna toksīna A lietošanas pret migrēnu anamnēzē un zāļu pārmērīgas lietošanas pret akūtām galvassāpēm.

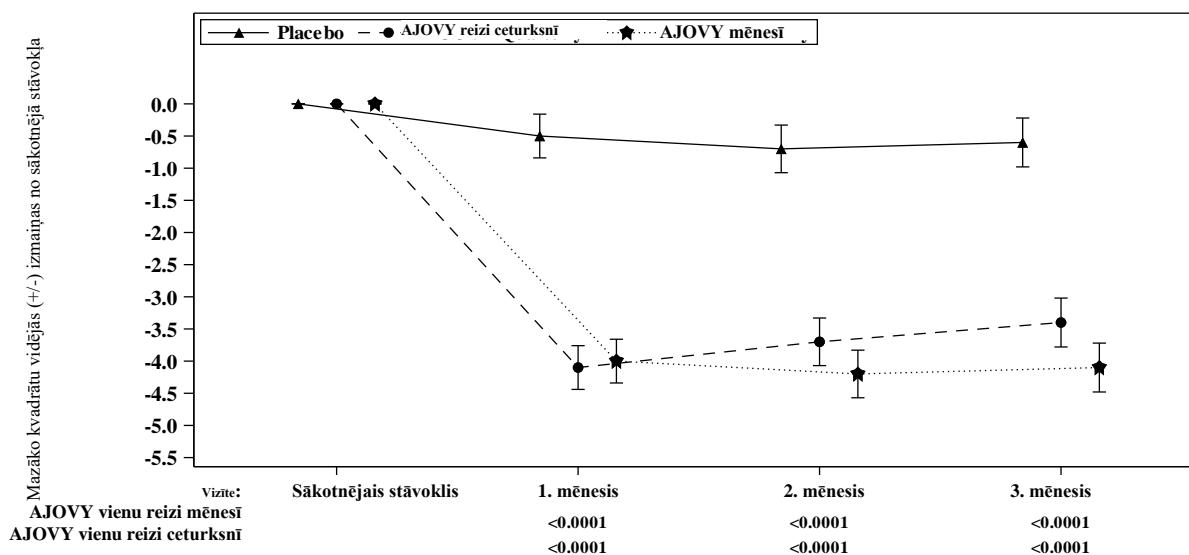
Dati par fremanezumaba lietošanu pacientiem vecumā  $\geq 65$  gadiem (2% pacientu) ir ierobežoti.

#### *Grūti ārstējama migrēna*

Fremanezumaba efektivitāte un drošums kopumā 838 epizodiskas un hroniskas migrēnas pacientiem ar pierādītu nepietiekamu atbildes reakciju uz divām līdz četrām iepriekšējām migrēnas profilakses zāļu grupām tika novērtēta randomizētā pētījumā (4. pētījums), kas sastāvēja no 12 nedēļu ilga dubultakla, placebo kontrolēta ārstēšanas perioda, kam sekoja 12 nedēļu ilgs atklātas ārstēšanas periods.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vidējā dienu skaita mēnesī, kad bija migrēna, vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 12 nedēļu ilgajā dubultaklajā ārstēšanas periodā. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija vismaz 50% samazinājuma sasniegšana ikmēneša dienu skaitā, kad bija migrēna, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, videjo dienu skaita mēnesī, kad bija vismaz videji smagas galvassāpes, vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, un mēneša vidējā dienu skaita, kad tika lietotas zāles pret akūtām galvassāpēm, izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli,. Fremanezumaba devas shēma gan vienu reizi mēnesī, gan vienu reizi ceturksnī uzrādīja statistiski nozīmīgu un klīniski būtisku galveno mērķa kritēriju uzlabošanos, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un placebo. Tādēļ 4. pētījuma rezultāti atbilst iepriekšējo efektivitātes pētījumu galvenajai atradei un papildus pierāda efektivitāti grūti ārstējamas migrēnas gadījumā, ieskaitot ikmēneša dienu ar migrēnu (*monthly migraine days* – MMD) skaita vidējo samazināšanos par -3,7 (95% TI: -4,38; -3,05), lietojot fremanezumabu vienu reizi ceturksnī, un par -4,1 (95% TI: -4,73; -3,41), lietojot fremanezumabu vienu reizi mēnesī, salīdzinot ar -0,6 (95% TI: -1,25; 0,07) pacientiem, kas tika ārstēti ar placebo. 12 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā 34% pacientu, kas tika ārstēti ar fremanezumabu vienu reizi ceturksnī, un 34% pacientu, kas tika ārstēti ar fremanezumabu vienu reizi mēnesī, panāca MMD skaita samazināšanos par vismaz 50%, salīdzinājumā ar 9% pacientu, kas tika ārstēti ar placebo ( $p < 0,0001$ ). Iedarbība tika novērota jau pirmajā mēnesī un saglabājās visu ārstēšanas periodu (skatīt 3. attēlu). Sešu mēnešu ārstēšanas periodā netika novēroti drošuma signāli.

### 3. attēls. Vidējā mēneša dienu ar migrēnu skaita vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 4. pētījumā



Vidējā vērtība sākotnējā stāvoklī (vidējais dienu skaits mēnesī, kad bija migrēna): placebo: 14,4; AJOVY vienu reizi ceturksnī: 14,4; AJOVY vienu reizi mēnesī: 14,4.

#### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus AJOVY vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās migrēnas galvassāpju profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

#### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

##### Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas 225 mg un 675 mg fremanezumaba ievadīšanas subkutāni laika mediāna līdz maksimālai koncentrācijai ( $t_{max}$ ) veselām personām bija 5 – 7 dienas. Fremanezumaba absolūtā biopiejamība pēc 225 mg un 900 mg subkutānas ievadīšanas veselām personām bija 55% ( $\pm SN 23\%$ ) līdz 66% ( $\pm SN 26\%$ ). Devu proporcionālitāte, pamatojoties uz populācijas farmakokinētiku, tika novērota devām no 225 mg līdz 675 mg. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta aptuveni 168 dienās (aptuveni 6 mēnešos), lietojot 225 mg devu vienu reizi mēnesī un 675 mg devu vienu reizi ceturksnī. Uzkrāšanās attiecības mediāna, lietojot devu vienu reizi mēnesī un vienu reizi ceturksnī, ir attiecīgi aptuveni 2,4 un 1,2.

##### Izkliede

Pieņemot, ka pēc modeļa aprēķinātā biopiejamība pacientu populācijai ir 66% ( $\pm SN 26\%$ ), izkliedes tilpums tipiskam pacientam pēc fremanezumaba 225 mg, 675 mg un 900 mg ievadīšanas subkutāni bija 3,6 l (35,1% CV).

##### Biotransformācija

Līdzīgi kā citām monoklonālajām antivielām ir sagaidāms, ka fremanezumabs tiks noārdīts enzimātiskas proteolīzes ceļā mazos peptīdos un aminoskābēs.

##### Eliminācija

Pieņemot, ka pēc modeļa aprēķinātā biopiejamība pacientu populācijai ir 66% ( $\pm SN 26\%$ ), centrālais klīrens tipiskam pacientam pēc fremanezumaba 225 mg, 675 mg un 900 mg ievadīšanas subkutāni

bija 0,09 l/dienā (23,4% CV). Iegūtie mazie peptīdi un aminoskābes organismā var tikt atkārtoti izmantoti proteīnu sintēzei *de novo* vai izvadīti caur nierēm. Fremanezumaba novērtētais eliminācijas pusperiods ir 30 dienas.

### Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīze, kurā izvērtēja vecumu, rasi, dzimumu un ķermeņa masu, tika veikta ar datiem no 2546 pētāmajām personām. Ir sagaidāms, ka zemākajā ķermeņa masas kvartilē (no 43,5 līdz 60,5 kg) zāļu iedarbība būs aptuveni divas reizes lielāka nekā augstākajā ķermēna masas kvartilē (no 84,4 līdz 131,8 kg). Tomēr ķermeņa masai nenovēroja ietekmi uz klinisko efektivitāti iedarbības-atbildes reakcijas analīzē epizodiskas un hroniskas migrēnas pacientiem. Fremanezumaba deva nav jāpielāgo. Dati par zāļu iedarbības un efektivitātes savstarpējo saistību pacientiem ar ķermeņa masu >132 kg nav pieejami.

### *Nieru vai aknu darbības traucējumi*

Tā kā pēc zināmajiem datiem monoklonālās antivielas netiek izvadītas caur nierēm vai metabolizētas aknās, nav sagaidāms, ka nieru un aknu darbības traucējumi ietekmēs fremanezumaba farmakokinētiku. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $e\text{GF}\bar{A} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) pētījumi nav veikti. AJOVY kliniskajos pētījumos apkopoto datu populācijas farmakokinētikas analīze neuzrādīja farmakokinētikas atšķirības pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru vai aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### **5.3. Prekliniskie dati par drošumu**

Nekliniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Fremanezumabs ir monoklonālā antiviela, tāpēc genotoksicitātes vai kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

L-histidīns

L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts

Saharoze

Etilēndiamīntetraetīkskābes (EDTA) dinātrija sāls dihidrāts

Polisorbāts 80 (E 433)

Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Pilnšlirce

3 gadi

#### Pildspalvveida pilnšlirce

3 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Pilnšķirci vai pildspalvveida pilnšķirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

AJOVY var uzglabāt nedzesētu līdz 7 dienām līdz 30 °C temperatūrā. AJOVY ir jāiznīcina, ja tas ir bijis ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām.

Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā nelieciet zāles atpakaļ ledusskapī.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

### Pilnšķirce

1,5 ml šķīdums 2,25 ml stikla (1. klases) šķircē ar virzuļa aizbāzni (brombutilgumija) un adatu.

Iepakojuma lielumi ar 1 vai 3 pilnšķircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Pildspalvveida pilnšķirce

Pildspalvveida pilnšķirce, kas satur 1,5 ml šķīduma 2,25 ml stikla (1. klases) šķircē ar virzuļa aizbāzni (brombutilgumija) un adatu.

Iepakojuma lielumi ar 1 vai 3 pildspalvveida pilnšķircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

### Norādījumi par lietošanu

Lietošanas instrukcijas beigās sniegtie sīkāki norādījumi par lietošanu ir precīzi jāievēro soli pa solim. Pilnšķirce un pildspalvveida pilnšķirce ir tikai vienreizējai lietošanai.

AJOVY nedrīkst lietot, ja šķīdums ir duļķains, ir mainījis krāsu vai satur daļinās.

AJOVY nedrīkst lietot, ja šķīdums ir bijis sasalis.

Pilnšķirci un pildspalvveida pilnšķirci nedrīkst kratīt.

### Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

### Pilnšķirce

EU/1/19/1358/001 – 1 pilnšķirce

EU/1/19/1358/002 – 3 pilnšķirces

### Pildspalvveida pilnšķirce

EU/19/1358/003 – 1 pildspalvveida pilnšķirce  
EU/19/1358/004 – 3 pildspalvveida pilnšķirces

## **9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Registrācijas datums: 2019. gada 28. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOGISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOGISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

CELLTRION Inc.  
20 Academy-ro 51 beon-gil  
Yeonsu-gu  
22014 Incheon  
Korejas Republika

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Vācija

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunktus).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

**• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS – PILNŠLIRCE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AJOVY 225 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē  
fremanezumabum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšlirce satur 225 mg fremanezumaba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna hidrochlorīda monohidrāts, saharoze, etilēndiamīntetraetīkskābes (EDTA) dinātrija sāls dihidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

1 pilnšlirce ar 1,5 ml šķīduma

3 pilnšlirces ar 1,5 ml šķīduma

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai.

ATVĒRT ŠEIT

PACELT ŠEIT

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNiem NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

## **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt pilnšķirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

AJOVY ir jaiznīcina, ja tas ir bijis ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām.

## **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

## **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

TEVA GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Vācija

## **12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/19/1358/001 1 pilnšķirce

EU/19/1358/002 3 pilnšķirces

## **13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

## **14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

## **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

## **16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

AJOVY šķirce

## **17. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

## **18. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILNŠLĪRCES MARķĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

AJOVY 225 mg injekcija  
fremanezumabum  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1,5 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS – PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AJOVY 225 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšlircē  
fremanezumabum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pildspalvveida pilnšlircē satur 225 mg fremanezumaba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna hidrochlorīda monohidrāts, saharoze, etilēndiamīntetraetīkskābes (EDTA) dinātrija sāls dihidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

##### **Šķīdums injekcijām**

1 pildspalvveida pilnšlircē ar 1,5 ml šķīduma

3 pildspalvveida pilnšlirces ar 1,5 ml šķīduma

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai.

ATVĒRT ŠEIT

PACELT ŠEIT

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNiem NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

## **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšķirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

AJOVY ir jaiznīcina, ja tas ir bijis ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām.

## **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

## **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

TEVA GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Vācija

## **12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/19/1358/003 1 pildspalvveida pilnšķirce

EU/19/1358/004 3 pildspalvveida pilnšķirces

## **13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

## **14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

## **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

## **16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

AJOVY pildspalvveida pilnšķirce

## **17. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

## **18. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCES MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

AJOVY 225 mg injekcija  
fremanezumabum  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1,5 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### AJOVY 225 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē Fremanezumabum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir AJOVY un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms AJOVY lietošanas
3. Kā lietot AJOVY
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt AJOVY
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir AJOVY un kādam nolūkam to lieto**

##### **Kas ir AJOVY**

AJOVY ir zāles, kas satur aktīvo vielu fremanezumabu, tā ir monoklonālā antiviela, olbaltumvielas veids, kas atpazīst un piesaistās noteiktiem mērķiem ķermenī.

##### **Kā AJOVY darbojas**

Ar kalcitonīna gēnu saistītais peptīds (*calcitonin gene related peptide*, CGRP) ir viela organismā ar nozīmīgu lomu migrēnas attīstībā. Fremanezumabs piesaistās CGRP un tādējādi kavē tā darbību. Šī kavējošā ietekme uz CGRP darbību novērš migrēnas lēkmju rašanos.

##### **Kādam nolūkam lieto AJOVY**

AJOVY lieto migrēnas novēšanai pieaugušajiem, kuriem ir vismaz 4 dienas ar migrēnu mēnesī.

##### **Kāds ir ieguvums no AJOVY lietošanas**

AJOVY samazina migrēnas lēkmju biežumu un dienu ar galvassāpēm skaitu. Šīs zāles arī samazina darbnespēju un samazina migrēnas lēkmju ārstēšanai nepieciešamo zāļu lietošanu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms AJOVY lietošanas**

##### **Nelietojiet AJOVY šādos gadījumos**

Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret fremanezumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdalī.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ja Jums pēc AJOVY injekcijas rodas nopietnas alergiskas reakcijas pazīmes, piemēram, apgrūtināta elpošana, lūpu un mēles tūska vai smagi izteikti izsītumi, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Šīs reakcijas var rasties 24 stundu laikā pēc AJOVY lietošanas, bet dažreiz var būt vēlīnas.

Pirms šo zāļu lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijusi sirds un asinsvadu slimība (sirds un asinsvadu traucējumi), jo AJOVY nav pētīts ar pacientiem ar noteiktām sirds un asinsvadu slimībām.

## **Bērni un pusaudži**

AJOVY nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, jo tas nav pētīts šajā vecuma grupā.

## **Citas zāles un AJOVY**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ir ieteicams izvairīties no AJOVY lietošanas grūtniecības laikā, jo šo zāļu ietekme uz sievietēm grūtniecības laikā nav zināma.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai arī plānojat barošanu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jums un ārstam ir jāizlemj, vai Jūs lietosiet AJOVY periodā, kad barojat bērnu ar krūti.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav sagaidāms, ka šīm zālēm būs jebkāda ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

## **AJOVY satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrijs (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot AJOVY**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pirms AJOVY lietošanas rūpīgi izlasiet pilnšķirces „Norādījumus par lietošanu” par pilnšķirces lietošanu.

### **Cik daudz un kad injicēt**

Ārsts ar Jums apspriedīsies un izlemts Jums vispiemērotāko devas lietošanas grafiku. Ir pieejamas divas ieteicamās devas lietošanas izvēles:

- viena injekcija (225 mg) vienu reizi mēnesī (deva vienu reizi mēnesī) vai
- trīs injekcijas (675 mg) ik pēc 3 mēnešiem (deva vienu reizi ceturksnī).

Ja Jums paredzētā deva ir 675 mg, injicējiet trīs injekcijas vienu pēc otras dažādās injekcijas vietās.

AJOVY ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija). Ārsts vai medmāsa izskaidros Jums vai Jūsu aprūpētājam, kā veikt injekciju. Neinjicējiet AJOVY, kamēr ārsts vai medmāsa nav apmācījuši Jūs vai aprūpētāju.

Lai vieglāk būtu atcerēties nākamās devas laiku un palīdzētu Jums neizlaist devu vai neievadīt nākamo devu pārāk ātri, lietojiet atgādinājumu sistēmu, piemēram, piezīmes kalendārā vai dienasgrāmatā.

### **Ja esat lietojis AJOVY vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis AJOVY vairāk nekā noteikts, pastāstiet ārstam.

### **Ja esat izlaidis vai aizmirsis lietot AJOVY**

Ja esat izlaidis AJOVY devu, injicējiet izlaisto devu, tiklīdz par to atceraties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja neesat pārliecināts, kad injicēt AJOVY, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Var rasties tālāk minētās blakusparādības.

**Loti bieži (var izpausties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

Sāpes, sacietējums vai apsārtums injekcijas vietā.

**Bieži (var izpausties līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

Nieze injekcijas vietā.

**Retāk (var izpausties līdz 1 no 100 cilvēkiem)**

Izsitumi injekcijas vietā

Alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, tūska vai nātrene

**Reti (var izpausties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

Nopietnas alerģiskas reakcijas (pazīmes var ietvert apgrūtinātu elpošanu, lūpu un mēles tūsku vai smagus izteiktus izsitumus) (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### **5. Kā uzglabāt AJOVY**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz šķirces marķējuma un ārējā iepakojuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesanālēt.

Uzglabāt pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu zāles no gaismas.

Šīs zāles var izņemt no ledusskapja un uzglabāt līdz 30 °C temperatūrā laika periodu līdz 7 dienām. Zāles ir jāiznīcina, ja tās ir bijušas ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā nelieciet zāles atpakaļ ledusskapī.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka ārējais iepakojums ir bijis atvērts, šķirce ir bojāta vai zāles ir dulķainas, mainījušas krāsu vai satur daļīņas.

Šķirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

#### **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

##### **Ko AJOVY satur**

- Aktīvā viela ir fremanezumabs.

- Katra pilnšķirce satur 225 mg fremanezumaba.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, etilēndiamīntetraetikskābes (EDTA) dinātrija sāls dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

### AJOVY ārējais izskats un iepakojums

AJOVY ir šķidums injekcijām (injekcija) pilnšķircē ar fiksētu injekcijas adatu blisterī.

AJOVY ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķidums. Katra pilnšķirce satur 1,5 ml šķiduma.

AJOVY ir pieejams iepakojumā pa 1 vai 3 pilnšķircēm. Ne visi iepakojuma lielumi var būt pieejami Jūsu valstī.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Vācija

### Ražotājs

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Vācija

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Téл/Tel: +32 38207373

#### България

Тева Фарма ЕАД  
Tel: +359 24899585

#### Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

#### Danmark

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

#### Deutschland

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

#### Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filial  
Tel: +372 6610801

#### Lietuva

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Téл/Tel: +32 38207373

#### Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

#### Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

#### Nederland

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

#### Norge

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**  
ΤΕΓΑ ΗΕΛΛΑΣ Σ.Π.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**  
Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**  
Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**  
Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κόπρος**  
TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**  
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**  
Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**  
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**  
Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. gada mēnesis}

#### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Norādījumi par lietošanu

### AJOVY 225 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē Fremanezumabum

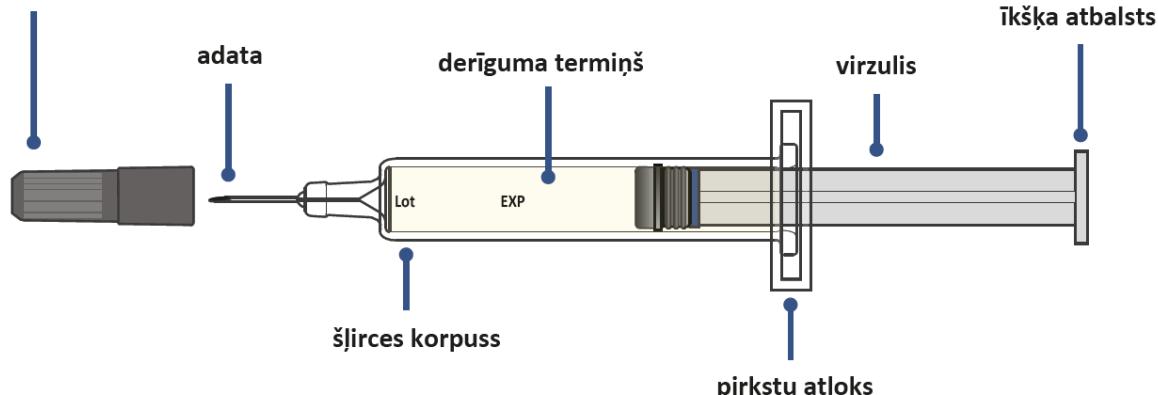
Pirms AJOVY pilnšķirces lietošanas izlasiet un rūpīgi ievērojet secīgos norādījumus.

#### Svarīga informācija

- Rūpīgi izlasiet AJOVY lietošanas instrukciju, lai uzzinātu vairāk par savām zālēm.
- **Nekādā gadījumā** neatvelciet virzuli, jo tā var salauzt pilnšķirci.
- **Nekratiet** pilnšķirci.
- **Nekavējoties ievietojiet iepakojumu atpakaļ ledusskapī**, ja tajā vēl atrodas neizlietotas pilnšķirces.

#### AJOVY pilnšķirces daļas

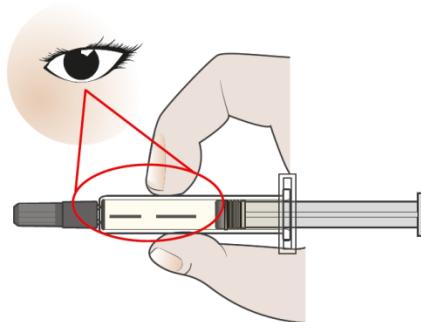
##### adatas vāciņš



#### 1. solis. Sagatavošanās injekcijai

- Sagatavojet šādus materiālus, kas nepieciešami injekcijai:**
  - 1 vai 3 AJOVY pilnšķirces, lai varētu injicēt 1 vai 3 injekcijas, atkarībā no Jūsu devas;
  - 1 spirta salvete katrai injekcijai;
  - 1 marles vai vates tampons katrai injekcijai;
  - 1 tvertne aso priekšmetu izmešanai vai tvertne, kas izturīga pret caurduršanu.
- Nolieciet sagatavotos materiālus uz tīras, līdzzenas virsmas.**
- Uzgaidiet 30 minūtes, ļaujot AJOVY sasilt līdz istabas temperatūrai, lai samazinātu diskomfortu injekcijas laikā.**
  - **Neatstājiet** pilnšķirci tiešos saules staros.
  - **Nesildiet** pilnšķirci mikroviļņu krāsniņā vai ar jebkuru citu karstuma avotu.
  - **Nenoņemiet** adatas vāciņu.
- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un rūpīgi nosusiniet ar tīru dvieli.**
- Apskatiet AJOVY pilnšķirci.**
  - Pārbaudiet šķirces markējumu. Uz markējuma ir jābūt redzamam nosaukumam AJOVY.
  - Pārbaudiet, vai zāles šķircē ir dzidras un bezkrāsainas vai gaiši dzeltenas.
  - Pilnšķircē var būt redzami nelieli gaisa burbuliši. Tas ir pieņemams.
  - **Nelietojiet** pilnšķirci, ja redzat kaut ko no sekojošā:
    - šķirce izskatās bojāta;

- ir beidzies derīguma termiņš vai pilnšķirce ir bijusi ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām;
- zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas.



**f) Izvēlieties injekcijas vietu.**

- **Izvēlieties** injekcijas vietu šādās ķermena vietās:
  - **vēdera apvidū** (vēdera rajonā), izvairoties no apmēram 5 cm joslas ap nabu;
  - **augšstilba priekšpusē**, apmēram 5 cm virs ceļa un 5 cm zem cirkšņa;
  - **augšdelma** aizmugurē, augšējās aizmugures daļas gludajā apvidū
- Ja ir nepieciešamas vairākas injekcijas, tās var injicēt tajā pašā vietā vai dažādās vietās (vēderā, augšstilbā, augšdelmā), taču jāizvairās no injicēšanas precīzi tajā pašā vietā.



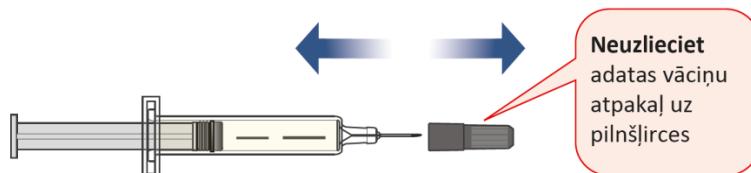
**g) Notīriet injekcijas vietu.**

- Notīriet izvēlēto vietu ar jaunu spirta salveti.
- Pirms injekcijas nogaidiet 10 sekundes, lai āda nožūtu.
- **Neinjicējet** AJOVY vietā, kas ir jutīga, apsārtusi, karsta, ar zilumiem, sacietējusi, ar tetovējumiem, rētām vai strijām.

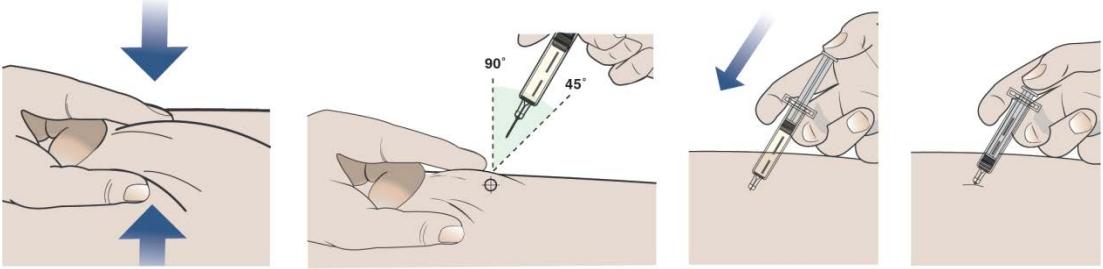
## 2. solis. Kā injicēt

**a) Tikai tad, kad esat gatavs injicēt, noņemiet adatas vāciņu un tūlit to izmetiet.**

- **Neuzlieciet** adatas vāciņu atpakaļ uz pilnšķirces, lai izvairītos no ievainojumiem un infekcijas.
- **Nepieskarieties** adatai.



**b) Injicējet, veicot 4 solus, kas aprakstīti tālāk.**

1. Viegli satveriet vismaz 2,5 cm iepriekš notīrītās ādas.	2. Ieduriet adatu no $45^{\circ}$ līdz $90^{\circ}$ lenķī satvertajā ādā.	3. Lēnām nospiediet virzuli.	4. Nospiediet virzuli līdz pašam galam, kamēr tas atduras, lai injicētu visu zāļu devu.
			

**c) Izņemiet adatu no ādas.**

- Pēc visas zāļu devas injicēšanas izvelciet adatu taisni ārā.
- **Neuzlieciet** vāciņu atpakaļ uz adatas, lai izvairītos no ievainojumiem un infekcijas.



**d) Pies piediet injekcijas vietu.**

- Ar tīru, sausu vates vai marles tamponu dažas sekundes viegli spiediet uz injekcijas vietas.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu un nelietojiet pilnšķirci atkārtoti.

**3. solis. Pilnšķirces likvidēšana**

**a) Nekavējoties izmetiet pilnšķirci.**

- Tūlīt pēc lietošanas ielieciet izmantoto pilnšķirci (ar vēl pievienotu adatu) aso priekšmetu izmešanas tvertnē.
- **Neizmetiet** (nelikvidējiet) atsevišķas adatas, šķirces vai pilnšķirces sadzīves atkritumos.
- **Nenododiet atkārtotai pārstrādei** pilno aso priekšmetu izmešanas tvertni.

**b) Jautājiet ārstam, farmaceutam vai medmāsai, kā atbrīvoties no aso priekšmetu tvertnes.**

Ja Jums paredzētā deva ir 675 mg, atkārtojiet darbības no 1. e) līdz 3. a) solim ar otro un trešo pilnšķirci, lai injicētu pilnu devu.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### AJOVY 225 mg šķidums injekcijām pildspalvveida pilnšlircē Fremanezumabum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir AJOVY un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms AJOVY lietošanas
3. Kā lietot AJOVY
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt AJOVY
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir AJOVY un kādam nolūkam to lieto**

##### **Kas ir AJOVY**

AJOVY ir zāles, kas satur aktīvo vielu fremanezumabu, tā ir monoklonālā antiviela, olbaltumvielas veids, kas atpazīst un piesaistās noteiktiem mērķiem organismā.

##### **Kā AJOVY darbojas**

Ar kalcitonīna gēnu saistītais peptīds (*calcitonin gene related peptide*, CGRP) ir viela organismā ar nozīmīgu lomu migrēnas attīstībā. Fremanezumabs piesaistās CGRP un tādējādi kavē tā darbību. Šī kavējošā ietekme uz CGRP darbību novērš migrēnas lēkmju rašanos.

##### **Kādam nolūkam lieto AJOVY**

AJOVY lieto migrēnas novēšanai pieaugušajiem, kuriem ir vismaz 4 dienas ar migrēnu mēnesī.

##### **Kāds ir ieguvums no AJOVY lietošanas**

AJOVY samazina migrēnas lēkmju biežumu un dienu ar galvassāpēm skaitu. Šīs zāles arī samazina darbnespēju un samazina migrēnas lēkmju ārstēšanai nepieciešamo zāļu lietošanu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms AJOVY lietošanas**

##### **Nelietojiet AJOVY šādos gadījumos**

Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret fremanezumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdalī.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ja Jums pēc AJOVY injekcijas rodas nopietnas alergiskas reakcijas pazīmes, piemēram, apgrūtināta elpošana, lūpu un mēles tūska vai smagi izteikti izsītumi, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Šīs reakcijas var rasties 24 stundu laikā pēc AJOVY lietošanas, bet dažreiz var būt vēlīnas.

Pirms šo zāļu lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijusi sirds un asinsvadu slimība (sirds un asinsvadu traucējumi), jo AJOVY nav pētīts ar pacientiem ar noteiktām sirds un asinsvadu slimībām.

## **Bērni un pusaudži**

AJOVY nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, jo tas nav pētīts šajā vecuma grupā.

## **Citas zāles un AJOVY**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ir ieteicams izvairīties no AJOVY lietošanas grūtniecības laikā, jo šo zāļu ietekme uz sievietēm grūtniecības laikā nav zināma.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai arī plānojat barošanu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jums un ārstam ir jāizlemj, vai Jūs lietosiet AJOVY periodā, kad barojat bērnu ar krūti.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav sagaidāms, ka šīm zālēm būs jebkāda ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

## **AJOVY satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrijs (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot AJOVY**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pirms AJOVY lietošanas rūpīgi izlasiet pildspalvveida pilnšķirces „Norādījumus par lietošanu” .

### **Cik daudz un kad injicēt**

Ārsts ar Jums apspriedīsies un izlems Jums vispiemērotāko devas lietošanas grafiku. Ir pieejamas divas ieteicamās devas lietošanas izvēles:

- viena injekcija (225 mg) vienu reizi mēnesī (deva vienu reizi mēnesī) vai
- trīs injekcijas (675 mg) ik pēc 3 mēnešiem (deva vienu reizi ceturksnī).

Ja Jums paredzētā deva ir 675 mg, injicējet trīs injekcijas vienu pēc otras dažādās injekcijas vietās.

AJOVY ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija). Ārsts vai medmāsa izskaidros Jums vai Jūsu aprūpētājam, kā veikt injekciju. Neinjicējet AJOVY, kamēr ārsts vai medmāsa nav apmācījuši Jūs vai aprūpētāju.

Lai vieglāk būtu atcerēties nākamās devas laiku un palīdzētu Jums neizlaist devu vai neievadīt nākamo devu pārāk ātri, lietojiet atgādinājumu sistēmu, piemēram, piezīmes kalendārā vai dienasgrāmatā.

### **Ja esat lietojis AJOVY vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis AJOVY vairāk nekā noteikts, pastāstiet ārstam.

### **Ja esat izlaidis vai aizmirsis lietot AJOVY**

Ja esat izlaidis AJOVY devu, injicējet izlaisto devu, tiklīdz par to atceraties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja neesat pārliecināts, kad injicēt AJOVY, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Var rasties tālāk minētās blakusparādības:

**Loti bieži (var izpausties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

Sāpes, sacietējums vai apsārtums injekcijas vietā

**Bieži (var izpausties līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

Nieze injekcijas vietā

**Retāk (var izpausties līdz 1 no 100 cilvēkiem)**

Izsitumi injekcijas vietā

Alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, tūska vai nātrene

**Reti (var izpausties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

Nopietnas alerģiskas reakcijas (pazīmes var ietvert apgrūtinātu elpošanu, lūpu un mēles tūsku vai smagus izteiktus izsitumus) (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### **5. Kā uzglabāt AJOVY**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pildspalvveida šķirces markējuma un ārējā iepakojuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesanālēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu zāles no gaismas.

Šīs zāles var izņemt no ledusskapja un uzglabāt līdz 30 °C temperatūrā laika periodu līdz 7 dienām. Zāles ir jāiznīcina, ja tās ir bijušas ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā nelieciet zāles atpakaļ ledusskapī.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka ārējais iepakojums ir bijis atvērts, pildspalvveida šķirce ir bojāta vai zāles ir dulķainas, mainījušas krāsu vai satur daļīņas.

Pildspalvveida šķirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

#### **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

##### **Ko AJOVY satur**

- Aktīvā viela ir fremanezumabs.  
Katra pildspalvveida pilnšķirce satur 225 mg fremanezumaba.

- Citas sastāvdaļas (palīgviegas) ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, etilēndiamintetraetiķskābes (EDTA) dinātrija sāls dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

### AJOVY ārējais izskats un iepakojums

AJOVY ir šķīdums injekcijām (injekcija) vienas devas pildspalvveida pilnšķircē. AJOVY ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums. Katra pildspalvveida pilnšķircē satur 1,5 ml šķīduma.

AJOVY ir pieejams iepakojumā pa 1 vai 3 pildspalvveida pilnšķircēm. Ne visi iepakojuma lielumi var būt pieejami Jūsu valstī.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Vācija

### Ražotājs

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Vācija

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### България

Тева Фарма ЕАД  
Tel: +359 24899585

#### Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

#### Danmark

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

#### Deutschland

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

#### Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

#### Lietuva

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

#### Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

#### Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

#### Nederland

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

#### Norge

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**  
TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**  
Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**  
Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**  
Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**  
TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**  
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**  
Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**  
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**  
Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. gada mēnesis}**

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Norādījumi par lietošanu

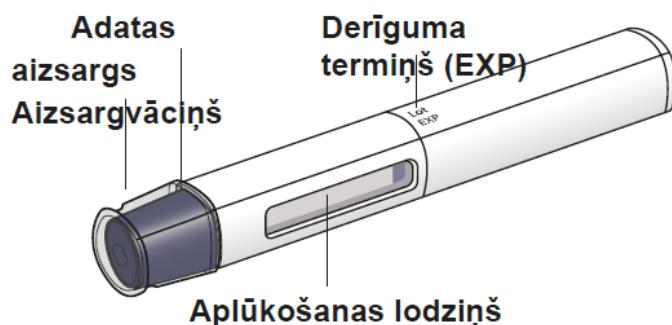
### AJOVY 225 mg šķidums injekcijām pildspalveida pilnšlircē Fremanezumabum

Pirms AJOVY pildspalvveida pilnšlirces lietošanas izlasiet un rūpīgi ievērojet secīgos norādījumus.

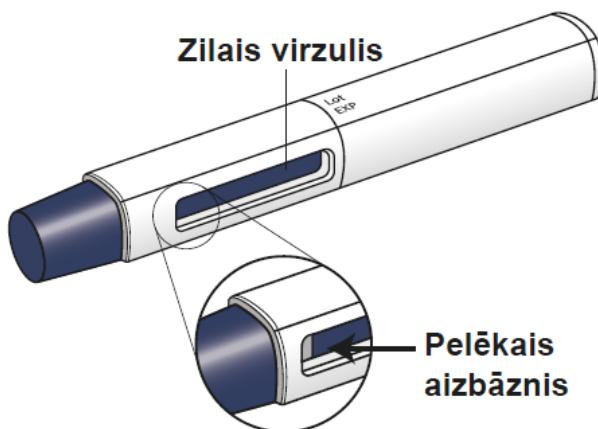
#### Svarīga informācija

- Rūpīgi izlasiet AJOVY lietošanas instrukciju, lai uzzinātu vairāk par savām zālēm.
- **Nekratiet** pildspalvveida pilnšlirci.
- **Nekavējoties ievietojiet iepakojumu atpakaļ ledusskapī**, ja tajā vēl atrodas neizlietotas pildspalvveida pilnšlirces.

#### AJOVY pildspalvveida pilnšlirce (pirms lietošanas)



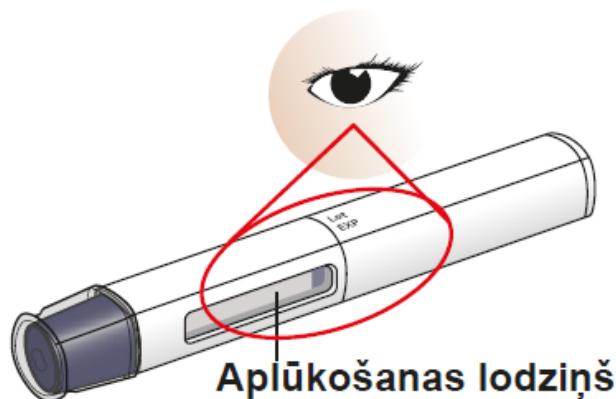
#### AJOVY pildspalvveida pilnšlirce (pēc lietošanas)



- Injekcijas laikā zilais virzulis aplūkošanas lodziņā virzās uz leju. Pēc tam, kad injekcija ir pabeigta, zilais virzulis aizpilda lodziņu. (Piezīme: pēc tam, kad zilais virzulis būs aizpildījis aplūkošanas lodziņu, Jūs joprojām varēsiet redzēt pelēko aizbāzni.)
- Injicējot AJOVY, turiet pildspalvveida pilnšlirci tā, lai Jūsu roka neaizsegta aplūkošanas lodziņu.

#### 1. solis. Sagatavošanās injekcijai

- a) Sagatavojiet šādus materiālus, kas nepieciešami injekcijai:**
- 1 vai 3 AJOVY pildspalvveida pilnšķirces, lai varētu injicēt 1 vai 3 injekcijas, atkarībā no Jūsu devas;
  - 1 spirta salvete katrai injekcijai;
  - 1 marles vai vates tampons katrai injekcijai;
  - 1 tvertne aso priekšmetu izmēšanai vai tvertne, kas izturīga pret caurduršanu.
- b) Nolieciet sagatavotos materiālus uz tīras, līdzzenas virsmas.**
- c) Uzgaidiet 30 minūtes, laujot AJOVY sasilt līdz istabas temperatūrai (<30°C), lai samazinātu diskomfortu injekcijas laikā.**
- Neatstājiet pildspalvveida pilnšķirci tiešos saules staros.
  - Nesildiet pildspalvveida pilnšķirci mikroviļņu krāsnījā vai ar jebkuru citu karstuma avotu.
- d) Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un rūpīgi nosusiniet ar tīru dvieli.**
- e) Apskatiet AJOVY pildspalvveida pilnšķirci.**
- Pārbaudiet pildspalvveida šķirces marķējumu. Uz marķējuma ir jābūt redzamam nosaukumam AJOVY.
  - Pārbaudiet, vai zāles pildspalvveida šķirces aplūkošanas lodziņā ir dzidras un bezkrāsainas vai gaiši dzeltenas.
  - Pildspalvveida pilnšķircē var būt redzami nelieli gaisa burbulīši. Tas ir pieņemami.
  - **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšķirci, ja redzat kaut ko no sekojošā:
    - pildspalvveida šķirce izskatās bojāta;
    - ir beidzies derīguma termiņš vai pildspalvveida pilnšķirce ir bijusi ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām;
    - zāles ir dulķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas.



- f) Izvēlieties injekcijas vietu.**
- Izvēlieties injekcijas vietu šādās ķermeņa vietās:
    - **vēdera apvidū** (vēdera rajonā), izvairoties no apmēram 5 cm joslas ap nabu;
    - **augšstilba priekšpusē**, apmēram 5 cm virs ceļa un 5 cm zem cirkšņa;
    - **augšdelma aizmugurē**, augšējās aizmugures daļas gludajā apvidū.
  - Ja ir nepieciešamas vairākas injekcijas, tās var injicēt tajā pašā vietā vai dažādās vietās (vēderā, augšstilbā, augšdelmā), taču jaizvairās no injicēšanas precīzi tajā pašā vietā.



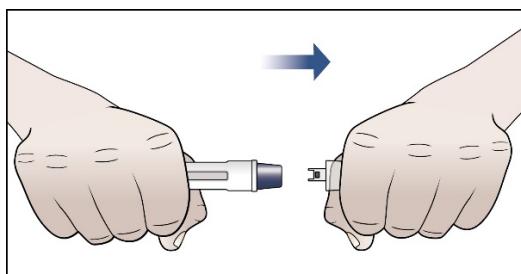
**g) Notīriet injekcijas vietu.**

- Notīriet izvēlēto vietu ar jaunu spira salveti.
- Pirms injekcijas nogaidiet 10 sekundes, lai āda nožūtu.
- **Neinjicējet** AJOVY vietā, kas ir jutīga, apsārtusi, karsta, ar zilumiem, sacietējusi, ar tetovējumiem, rētām vai strijām.

**2. solis. Kā injicēt**

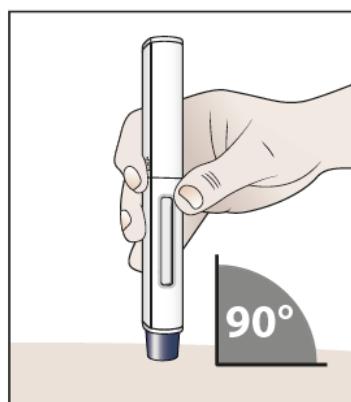
**a) Noņemiet aizsargvāciņu un neuzlieciet to atpakaļ.**

- Taisnā virzienā noņemiet aizsargvāciņu. **Nerotējet** to.
- **Neuzlieciet** aizsargvāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnšķirces, lai izvairītos no ievainojumiem un infekcijas;
- **Nepieskarieties** adatas aizsarga zonai.



**b) Injicējet, veicot soļus, kas aprakstīti tālāk.**

- Novietojiet pildspalvveida pilnšķirci  $90^{\circ}$  leņķī pret ādu injekcijas vietā.

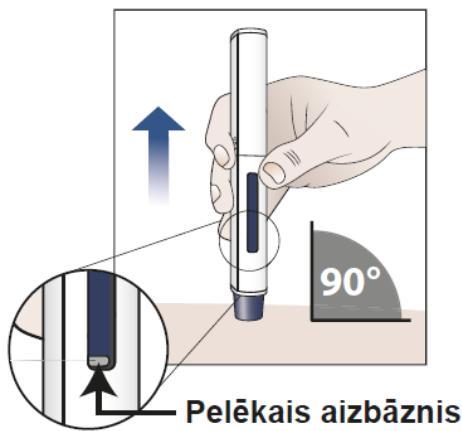


- Spiediet pildspalvveida pilnšķirci uz leju un turiet to piespiestu pie ādas apmēram 30 sekundes. **Turpiniет spiest**, līdz tiek pabeigtī tālāk minētie 3 soļi.

1. Jūs dzirdat pirmo „klikšķi” (tas signalizē injekcijas sākumu, un zilais virzulis sāk kustēties).	2. Jūs dzirdat otro „klikšķi” (apmēram 15 sekundes pēc pirmā „klikšķa”; zāļu injicēšanas laikā virzulis kustēsies virzienā uz aplūkošanas lodziņa apakšu).	3. Uzgaidiet vēl 10 sekundes (lai pārliecinātos, ka ir injicēta visa zāļu deva).

c) Pārbaudiet, vai zilais virzulis ir aizpildījis aplūkošanas lodziņu un izvelciet pildspalvveida pilnšķirci no ādas.

- Pēc visas zāļu devas injicēšanas, t.i., kad zilais virzulis ir aizpildījis aplūkošanas lodziņu un Jūs varat redzēt pelēko aizbāzni, izvelciet pildspalvveida pilnšķirci taisni ārā no ādas un nekavējoties izmetiet aso priekšmetu izmešanas tvertnē (skatīt 3. soli).
- Brīdī, kad pildspalvveida pilnšķirce tiek izvilkta no ādas, adatas aizsargs atgriežas sākotnējā pozīcijā un nofiksējas savā vietā, aizsedzot adatu.
- **Neuzlieciet** aizsargvāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnšķirces, lai izvairītos no ievainojumiem un infekcijas.



d) Pies piediet injekcijas vietu.

- Ar tīru, sausu vates vai marles tamponu dažas sekundes viegli spiediet uz injekcijas vietas.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu un nelietojiet pildspalvveida pilnšķirci atkārtoti.

### 3. solis. Pildspalvveida pilnšķirces likvidēšana

a) Nekavējoties izmetiet pildspalvveida pilnšķirci.

- Tūlīt pēc lietošanas ielieciet izmantoto pildspalvveida pilnšķirci aso priekšmetu izmešanas tvertnē.

- **Neizmetiet** (nelikvidējiet) pildspalvveida pilnšķirces sadzīves atkritumos.
- **Nenododiet atkārtotai pārstrādei** pilno aso priekšmetu izmešanas tvertni.

**b) Jautājet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā atbrīvoties no aso priekšmetu tvertnes.**

**Ja Jums paredzētā deva ir 675 mg, atkārtojiet darbības no 1. e) līdz 3. a) solim ar otro un trešo pildspalvveida pilnšķirci, lai injicētu pilnu devu.**