

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AJOVY 225 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 225 mg fremanetsumabia.

Fremanetsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, jota valmistetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai lievästi kellertävä liuos, jonka pH-arvo on 5,5 ja osmolariteetti 300–450 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AJOVY on tarkoitettu migreenin profylaksiin aikuisille, joilla on vähintään neljä migreenipäivää kuukaudessa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavalla lääkrillä on oltava kokemusta migreenin diagnosoimisesta ja hoidosta.

Annostus

Fremanetsumabihoito on tarkoitettu potilaille, joilla on hoidon alkaessa vähintään neljä migreenipäivää kuukaudessa.

Saatavilla on kaksi annosteluvaihtoehtoa:

- 225 mg kerran kuukaudessa (kuukausittainen annostus) tai
- 675 mg kerran kolmessa kuukaudessa (neljännesvuosittainen annostus).

Kun annostusohjelmaa vaihdetaan, uuden ohjelman mukainen ensimmäinen annos on annettava aikaisemman ohjelman mukaisena seuraavana annostuspäivänä.

Fremanetsumabihoitoa aloitettaessa samanaikaista migreenin estohoitoa voidaan jatkaa, jos lääkkeen määrääjä pitää sitä tarpeellisena (ks. kohta 5.1).

Hoidon hyöty pitää arvioida 3 kuukauden kuluessa hoidon alkamisesta. Mahdollinen jatkopäätös hoidon jatkamisesta on tehtävä yksilöllisesti kunkin potilaan kohdalla. Sen jälkeen on suositeltavaa arvioida hoidon jatkamistarve säännöllisesti.

Unohtunut annos

Jos fremanetsumabi-injektio jää väliin suunniteltuna antopäivänä, käyttöaiheen mukaiseen annokseen ja annostusohjelmaan pitää palata mahdollisimman nopeasti. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

On olemassa vain vähän tietoja fremanetsumabin käytöstä vähintään 65-vuotiailla potilailla. Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella annoksen säätäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

AJOVY-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ihon alle.

AJOVY annetaan vain injektiona ihon alle. Sitä ei saa antaa laskimoon tai lihakseen. AJOVY voidaan pistää vatsan alueelle, reiteen tai olkavarteen, kun näillä alueilla ei ole arkuutta, mustelmia, punoitusta tai kovettumia. Useampia pistoksia annettaessa pistoskohtaa on vaihdeltava.

Potilaat voivat antaa pistoksen itse, jos terveydenhuollon ammattilainen on neuvonut heille oikeanlaisen pistämistekniikan ihon alle. Katso lisätiedot annosta kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun valmisteen kaupp nimi ja eränumero on tallennettava selkeästi potilasasiakirjoihin.

Yliherkkyys

Alle 1 %:lla potilaista on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu fremanetsumabiin liittyviä yliherkkyysreaktioita. Jos yliherkkyysoireita ilmenee, fremanetsumabihoidon keskeyttämistä on harkittava ja soveltuva hoito aloitettava.

Merkittävät sydän- ja verisuonisairaudet

Tiettyjä sydän- ja verisuonisairauksia sairastavat potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista (ks. kohta 5.1). Turvallisuustietoja ei ole saatavilla näiden potilaiden osalta.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

AJOVY-valmistetta koskevia muodollisia lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Fremanetsumabin ominaisuuksien perusteella farmakokineettisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei odoteta olevan. Samanaikainen migreenin kohtauslääkkeiden (erityisesti analgeetit, ergotamiini ja triptaanit) tai migreeninestolääkevalmisteiden käyttö kliinisten tutkimusten aikana ei vaikuttanut fremanetsumabin farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoa AJOVY-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varotoimena on suositeltavaa välttää AJOVY-valmisteen käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö fremanetsumabi ihmisen rintamaitoon. Tiedetään, että ihmisen IgG:tä erittyy rintamaitoon syntymän jälkeisinä päivinä, laskien alhaisiin pitoisuuksiin pian ensimmäisten päivien jälkeen; tämän vuoksi imeväiseen tämän lyhyen jakson aikana kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Tämän jälkeen fremanetsumabin käyttöä voidaan harkita imetyksen aikana ainoastaan, jos se on kliinisesti tarpeen.

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Saatavilla olevat ei-kliiniset tiedot viittaavat siihen, että vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

AJOVY-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Rekisteröintitutkimuksissa AJOVY-valmisteella on hoidettu yhteensä yli 2500 potilasta (yli 1900 potilasvuotta). Yli 1400 potilasta hoidettiin vähintään 12 kuukauden ajan.

Yleisesti raportoidut lääkkeen haittavaikutukset olivat pistoskohdan paikallisia reaktioita (kipu [24%], kovettumat [17 %], punoitus [16 %] ja kutina [2 %]).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut lääkkeen haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden yleisyyden mukaan yleisimmistä alkaen. Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty niiden vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat perustuvat seuraavaan luokitukseen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Seuraavat haittavaikutukset on tunnistettu AJOVY-valmisteen kliinisessä kehitysohjelmassa (taulukko 1).

Taulukko 1: Haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen	Pistoskohdan kipu
		Pistoskohdan kovettuma
		Pistoskohdan punoitus
	Yleinen	Pistoskohdan kutina
Melko harvinainen	Pistoskohdan ihottuma	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Pistoskohdan reaktiot

Yleisimmin havaitut paikalliset pistoskohdan reaktiot olivat kipu, kovettumat ja punoitus. Kaikki paikalliset pistoskohdan reaktiot olivat ohimeneviä ja voimakkuudeltaan pääasiassa lieviä tai kohtalaisia. Kipu, kovettumat ja punoitus havaittiin tyypillisesti välittömästi pistämisen jälkeen, kun taas kutinan ilmenemisen mediaaniaika oli 24 tuntia ja ihottuman 48 tuntia. Kaikki pistoskohdan reaktiot hävisivät itsestään tavallisesti muutaman tunnin tai päivän kuluessa. Lääkevalmisteen käyttöä ei tarvinnut yleisesti ottaen keskeyttää pistoskohdan reaktioiden takia.

Immunogeenisyys

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa 0,4 %:lla fremanetsumabilla hoidetuista potilaista (6 potilasta 1701 potilaasta) muodostui lääkevasta-aineita (anti-drug antibodies, ADA). Vasta-ainevasteet olivat heikkoja. Yhdellä näistä kuudesta potilaasta kehittyi neutraloivia vasta-aineita. Tähän mennessä yhteensä 1494 potilasta on saanut 12 kuukauden hoidon fremanetsumabilla edelleen jatkuvassa pitkäaikaisessa tutkimuksessa 3. Lääkevasta-aineita havaittiin 2 %:lla potilaista (38 potilasta 1888 potilaasta). Lääkevasta-aineiden kehittyminen ei vaikuttanut fremanetsumabin turvallisuuteen ja tehoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa annettiin enintään 2000 mg:n annoksia laskimoon ilman annosta rajoittavan toksisuuden ilmenemistä. Yliannostustapauksissa suositellaan potilaan tarkkailua haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta ja sopivan oireenmukaisen hoidon antamista tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: **Ei vielä annettu.** ATC-koodi: **Ei vielä annettu.**

Vaikutusmekanismi

Fremanetsumabi on hiiren prekursorista saatava humanisoitu monoklonaalinen IgG2 Δ a-/kappa-vasta-aine. Fremanetsumabi sitoo valikoivasti kalsitoniini-geeniin liittyvän peptidin (CGRP) ligandia ja

estää molempia CGRP-isoformeja (α - ja β -CGRP) sitoutumasta CGRP-reseptoreihin. Vaikka fremanetsumabin migreenikohtauksia estävä tarkka vaikutusmekanismi onkin tuntematon, sen uskotaan estävän migreeniä vaikuttamalla kolmoishermostojärjestelmään. CGRP-tasojen on osoitettu kohoavan merkitsevästi migreenin aikana ja palaavan normaaleiksi päänsäryn lievittyessä.

Fremanetsumabi on erittäin CGRP-spesifinen, eikä se sitoudu muihin sitä läheisesti muistuttaviin yhdisteisiin (esim. amyliini, kalsitoniini, intermediini ja adrenomedulliini).

Kliininen teho ja turvallisuus

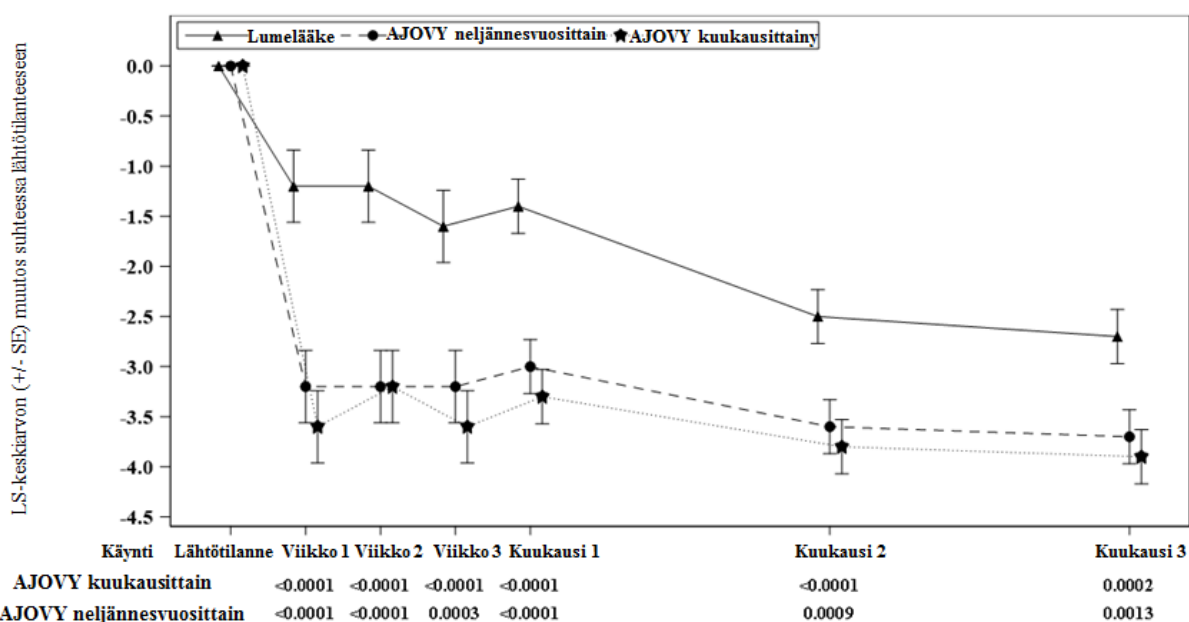
Fremanetsumabin teho arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, 12 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa faasin III tutkimuksessa aikuisilla potilailla, jotka sairastivat episodista (tutkimus 1) tai kroonista migreeniä (tutkimus 2). Tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli ollut ICHD-3-kriteerien (International Classification of Headache Disorders) mukainen migreeni vähintään 12 kuukauden ajan (aurallinen tai auraton). Tutkimuksesta suljettiin pois iäkkäät (yli 70-vuotiaat) potilaat, opioideja tai barbituraatteja vähintään 4 päivänä kuukaudessa käyttävät potilaat sekä potilaat, joilla oli ollut sydäninfarkti, aivoverisuonitapahtuma tai tromboembolinen tapahtuma.

Episodista migreeniä koskeva tutkimus (tutkimus 1)

Fremanetsumabin tehoa episodisen migreenin hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, 12 viikkoa kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1). Tutkimukseen otettiin aikuisia, joilla oli episodinen migreeni (alle 15 päänsärkypäivää kuukaudessa). Yhteensä 875 potilasta (742 naista, 133 miestä) satunnaistettiin tutkimuksessa kolmeen eri haaraan: 675 mg fremanetsumabia kolmen kuukauden välein (neljännesvuosittain, n=291), 225 mg fremanetsumabia kerran kuukaudessa (kuukausittain, n=290) tai lumelääkettä kuukausittain (n=294) annettuna pistoksena ihon alle. Demografiset tiedot ja lähtötilanteen sairaustiedot olivat tasapainossa ja vertailukelpoisia eri tutkimushaarojen välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 42 vuotta (vaihteluväli: 18–70 vuotta), 85 % tutkittavista oli naisia ja 80 % valkoihoisia. Migreenien keskimääräinen esiintymistiheys lähtötilanteessa oli noin 9 migreenipäivää kuukaudessa. Potilaat saivat käyttää päänsärkyyn kohtauslääkitystä tutkimuksen aikana. Yksi potilaiden alaryhmä (21 %) sai myös käyttää samanaikaisesti yhtä yleistä estolääkevalmistetta (beetasalpaajat, kalsiumkanavan estäjä/bentsosyklohepteni, masennuslääkkeet, antikonvulsantit). Yhteensä 19 % potilaista oli käyttänyt aikaisemmin topiramaattia. Yhteensä 791 potilasta oli mukana tässä 12 viikon pituisessa kaksoissokkoutetussa hoitojaksoissa sen loppuun asti.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli keskimääräinen muutos lähtötilanteesta kuukaudessa esiintyvien migreenipäivien keskimääräisessä lukumäärässä 12 viikkoa kestävä hoitojakson aikana. Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat vähintään 50 % vähenemä kuukaudessa esiintyvien migreenipäivien lukumäärässä (50 % hoitovaste), potilaan raportoimien MIDAS-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta sekä keskimääräinen muutos lähtötilanteesta niiden päivien lukumäärässä, jolloin tutkittavat käyttivät päänsärkyyn tarkoitettua kohtauslääkevalmistetta. Sekä fremanetsumabin kuukausittaisessa että neljännesvuosittaisessa annostusohjelmassa todettiin tilastollisesti merkitsevää ja kliinisesti merkittävää paranemaa lähtötilanteesta tärkeimpien päätetapahtumien osalta lumelääkkeeseen verrattuna (ks. taulukko 2). Lisäksi vaikutus alkoi nopeimmillaan ensimmäisen kuukauden aikana ja kesti hoitojakson ajan (ks. kuva 1).

Kuva 1: Migreenipäivien kuukausittaisen keskimääräisen lukumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, tutkimus 1



Keskiarvo lähtötilanteessa (migreenipäivien kuukausittainen keskimääräinen lukumäärä): lumelääke: 9,1; AJOVY neljännesvuosittain: 9,2; AJOVY kuukausittain: 8,9.

Taulukko 2: Tärkeimmät tehoa koskevat tulokset episodista migreeniä käsittelevässä tutkimuksessa 1

Tehon päätetapahtuma	Lumelääke (n=290)	Fremanetsumabi 675 mg neljännesvuosittain (n=288)	Fremanetsumabi 225 mg kuukausittain (n=287)
MMD			
Keskimuutos ^a (95 % CI)	-2,2 (-2,68, -1,71)	-3,4 (-3,94, -2,96)	-3,7 (-4,15, -3,18)
TD (95 % CI) ^b	-	-1,2 (-1,74, -0,69)	-1,4 (-1,96, -0,90)
Lähtötilanne (SD)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
<i>P</i> -arvo (vs. lumelääke) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
MHD			
Keskimuutos ^a (95 % CI)	-1,5 (-1,88; -1,06)	-3,0 (-3,39; -2,55)	-2,9 (-3,34; -2,51)
TD (95 % CI) ^b	-	-1,5 (-1,95; -1,02)	-1,5 (-1,92; -0,99)
Lähtötilanne (SD)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
<i>P</i> -arvo (vs. lumelääke) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
50 % hoitovaste MMD			
prosenttia [%]	27,9 %	44,4 %	47,7 %
<i>P</i> -arvo (vs. lumelääke)	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
75 % hoitovaste MMD			
prosenttia [%]	9,7 %	18,4 %	18,5 %
<i>P</i> -arvo (vs. lumelääke)	-	<i>p</i> =0,0025	<i>p</i> =0,0023

MIDAS- kokonaispisteet			
Keskimuutos ^a (95 % CI)	-17,5 (-20,62; -14,47)	-23,0 (-26,10; -19,82)	-24,6 (-27,68; -21,45)
Lähtötilanne (SD)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)
<i>P-arvo (vs. lumelääke)^a</i>	-	<i>p=0,0023</i>	<i>p<0,0001</i>
MAHMD			
Keskimuutos ^a (95 % CI)	-1,6 (-2,04; -1,20)	-2,9 (-3,34; -2,48)	-3,0 (-3,41; -2,56)
TD (95 % CI) ^b	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
Lähtötilanne (SD)	-	-	-
<i>P-arvo (vs. lumelääke)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>

CI = luottamusväli (confidence interval); MAHMD = kohtauslääkitystä vaativia päänsärkypäiviä kuukaudessa (monthly acute headache medication days); MHD = vähintään kohtalaisen voimakkaan päänsäryn päiviä kuukaudessa (monthly headache days of at least moderate severity); MIDAS = Migraine Disability Assessment; MMD = migreenipäiviä kuukaudessa (monthly migraine days); SD = keskihajonta (standard deviation); TD = hoitojen välinen ero (treatment difference)

^a Kaikkien päätetapahtumien keskimääräiset muutokset ja luottamusvälit perustuvat ANCOVA-malliin, jossa huomioitiin hoito, sukupuoli, alue ja estolääkkeiden käyttö lähtötilanteessa (kyllä/ei) kiinteinä vaikutuksina sekä vastaava lähtötilanteen arvo ja vuodet migreenin alkamisesta kovariaatteina.

^b Hoitojen välinen ero perustuu MMRM-analyysiin, jossa huomioitiin hoito, sukupuoli, alue ja estolääkkeiden käyttö lähtötilanteessa (kyllä/ei), kuukausi ja hoitokuukausi kiinteinä vaikutuksina sekä vastaava lähtötilanteen arvo ja vuodet migreenin alkamisesta kovariaattina.

Samanaikaisesti toista migreeninestolääkevalmistetta käyttävillä potilailla hoitojen välinen ero kuukausittaisen migreenipäivien (MMD) vähenemässä oli neljännesvuosittain annetulla 675 mg:n fremanetsumabiannoksella ja lumelääkkeellä -1,8 vuorokautta (95 % CI: -2,95; -0,55) lumelääkkeeseen ja kuukausittain annetulla 225 mg:n fremanetsumabiannoksella ja lumelääkkeellä -2,0 vuorokautta (95 % CI: -3,2; -0,86).

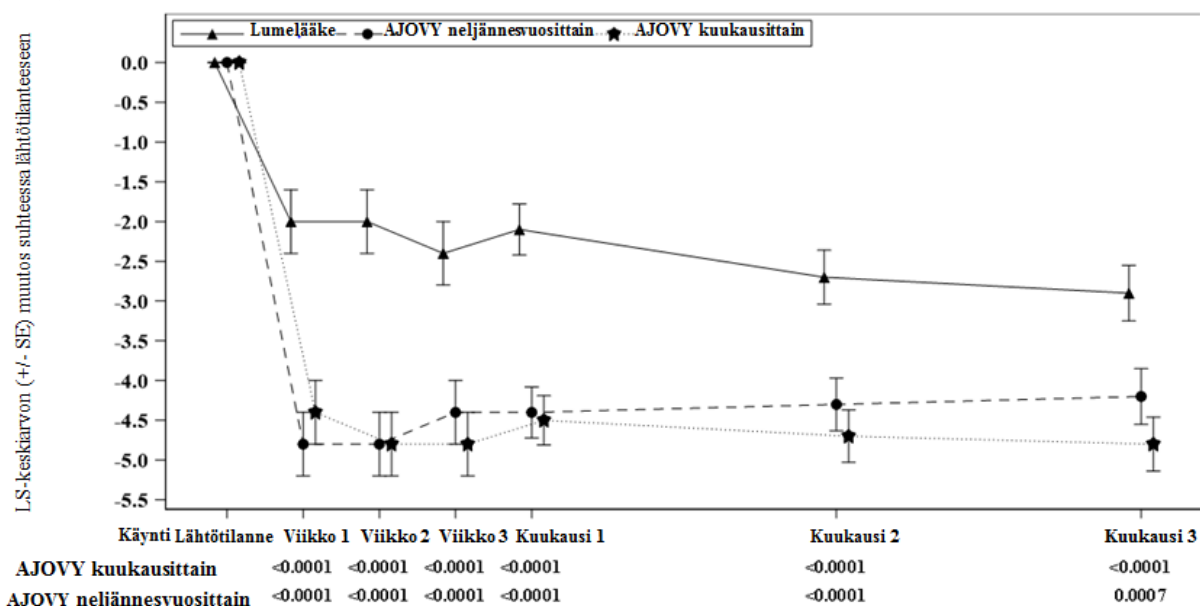
Niillä potilailla, jotka olivat aikaisemmin käyttäneet topiramaattia, hoitojen välinen ero kuukausittaisen migreenipäivien (MMD) vähenemässä oli neljännesvuosittain annetulla 675 mg:n fremanetsumabiannoksella ja lumelääkkeellä -2,3 vuorokautta (95 % CI: -3,64; -1,00) ja kuukausittain annetulla 225 mg:n fremanetsumabiannoksella ja lumelääkkeellä -2,4 vuorokautta (95 % CI: -3,61; -1,13).

Kroonista migreeniä koskeva tutkimus (tutkimus 2)

Fremanetsumabia kroonisen migreenin hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, 12 viikon pituisessa, lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 2). Tutkimuspopulaatioon kuului aikuisia, jotka sairastivat kroonista migreeniä (vähintään 15 päänsärkypäivää kuukaudessa). Yhteensä 1130 potilasta (991 naista, 139 miestä) satunnaistettiin kukin yhteen kolmesta eri haarasta: 675 mg:n aloitusannos fremanetsumabia ja tämän jälkeen 225 mg fremanetsumabia kerran kuukaudessa (kuukausittain, n=379), 675 mg fremanetsumabia kolmen kuukauden välein (neljännesvuosittain, n=376) tai lumelääkettä kuukausittain (n=375) annettuna pistoksena ihon alle. Demografiset tiedot ja lähtötilanteen sairaustiedot olivat tasapainossa ja vertailukelpoisia eri tutkimushaarojen välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 41 vuotta (vaihteluväli: 18–70 vuotta), 88 % tutkittavista oli naisia ja 79 % valkoihoisia. Päänsäryn keskimääräinen esiintymistiheys lähtötilanteessa oli noin 21 päänsärkypäivää kuukaudessa (joista 13 päivänä särky oli vähintään kohtalaista). Potilaat saivat käyttää päänsärkyyn kohtauslääkitystä tutkimuksen aikana. Yksi potilaiden alaryhmä (21 %) sai käyttää samanaikaisesti yhtä yleistä estolääkevalmistettä (beetasalpaajat, kalsiumkanavan estäjä/bentsosyyklohepteeni, masennuslääkkeet, antikongulsantit). Yhteensä 30 % potilaista oli käyttänyt aikaisemmin topiramaattia ja 15 % onabotuliinitoksiini A:ta. Yhteensä 1034 potilasta oli mukana tässä 12 viikon pituisessa kaksoissokkoutetussa hoitojaksossa sen loppuun asti.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli keskimääräinen muutos lähtötilanteesta kuukaudessa esiintyvien päänsärkypäivien (vähintään kohtalainen särky) keskimääräisessä lukumäärässä 12 viikkoa kestäväen hoitajakson aikana. Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat vähintään 50 % vähenemä kuukaudessa esiintyvien päänsärkypäivien (vähintään kohtalainen särky) lukumäärässä lähtötilanteesta (50 % hoitovaste), potilaan raportoimien HIT-6-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta sekä muutos lähtötilanteesta kuukaudessa esiintyvien kohtauslääkevalmisteita vaativien päänsärkypäivien lukumäärässä. Sekä fremanetsumabin kuukausittaisessa että neljännesvuosittaisessa annostusohjelmassa todettiin tilastollisesti merkitsevää ja kliinisesti merkittävää paranemaa lähtötilanteesta tärkeimpien päätetapahtumien osalta lumelääkkeeseen verrattuna (ks. taulukko 3). Lisäksi vaikutus alkoi nopeimmillaan ensimmäisen kuukauden aikana ja kesti hoitajakson ajan (ks. kuva 2).

Kuva 2: Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta päänsärkypäivien (vähintään kohtalainen särky) keskimääräisessä lukumäärässä kuukaudessa, tutkimus 2



Keskiarvo lähtötilanteessa (päänsärkypäivien keskimääräinen lukumäärä kuukaudessa, vähintään kohtalainen särky): lumelääke: 13,3; AJOVY neljännesvuosittain: 13,2; AJOVY kuukausittain: 12,8.

Taulukko 3: Tärkeimmät tehoa koskevat tulokset kroonista migreeniä käsittelevässä tutkimuksessa 2

Tehon päätetapahtuma	Lumelääke (n=371)	Fremanetsumabi 675 mg neljännesvuosittain (n=375)	Fremanetsumabi 225 mg kuukausittain, aloitusannos 675 mg (n=375)
MHD			
Keskimuutos ^a (95% CI)	-2,5 (-3,06; -1,85)	-4,3 (-4,87; -3,66)	-4,6 (-5,16; -3,97)
TD (95% CI) ^b	-	-1,8 (-2,45; -1,13)	-2,1 (-2,77; -1,46)
Lähtötilanne (SD)	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
<i>P</i> -arvo (vs. lumelääke) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
MMD			
Keskimuutos ^a (95% CI)	-3,2 (-3,86; -2,47)	-4,9 (-5,59; -4,20)	-5,0 (-5,70; -4,33)
TD (95% CI) ^b	-	-1,7 (-2,44; -0,92)	-1,9 (-2,61; -1,09)
Lähtötilanne (SD)	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
<i>P</i> -arvo (vs. lumelääke) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
50% hoitovaste			
MHD			
prosenttia [%]			

	18,1 %	37,6 %	40,8 %
<i>P</i> -arvo (vs. lumelääke)	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
75% hoitovaste MHD prosenttia [%]			
	7,0 %	14,7 %	15,2 %
<i>P</i> -arvo (vs. lumelääke)	-	<i>p</i> =0,0008	<i>p</i> =0,0003
HIT-6-kokonaispisteet Keskimuutos ^a (95% CI) Lähtötilanne (SD)	-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)
<i>P</i> -arvo (vs. lumelääke) ^a	-	<i>p</i> =0,0001	<i>p</i> <0,0001
MAHMD Keskimuutos ^a (95% CI) TD (95% CI) ^b Lähtötilanne (keskihajonta)	-1,9 (-2,48; -1,28) - 13,0 (6,89)	-3,7 (-4,25; -3,06) -1,7 (-2,40; -1,09) 13,1 (6,79)	-4,2 (-4,79; -3,61) -2,3 (-2,95; -1,64) 13,1 (7,22)
<i>P</i> -arvo (vs. lumelääke) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

CI = luottamusväli (confidence interval); HIT-6 = Headache Impact Test; MAHMD = kohtauslääkitystä vaativia päänsärkypäiviä kuukaudessa (monthly acute headache medication days); MHD = vähintään kohtalaisen voimakkaan päänsäryn päiviä kuukaudessa (monthly headache days of at least moderate severity); MMD = migreenipäiviä kuukaudessa (monthly migraine days); SD = keskihajonta (standard deviation); TD = hoitojen välinen ero (treatment difference)

^a Kaikkien päätetapahtumien keskimääräiset muutokset ja luottamusvälit perustuvat ANCOVA-malliin, jossa huomioitiin hoito, sukupuoli, alue ja estolääkkeiden käyttö lähtötilanteessa (kyllä/ei) kiinteinä vaikutuksina sekä vastaava lähtötilanteen arvo ja vuodet migreenin alkamisesta kovariaatteina.

^b Hoitojen välinen ero perustuu MMRM-analyysiin, jossa huomioitiin hoito, sukupuoli, alue ja estolääkkeiden käyttö lähtötilanteessa (kyllä/ei), kuukausi ja hoitokuukausi kiinteinä vaikutuksina sekä vastaava lähtötilanteen arvo ja vuodet migreenin alkamisesta kovariaattina.

Samanaikaisesti toista migreeninestolääkevalmistetta käyttävillä potilailla hoitojen välinen ero kuukausittaisen päänsärkypäivien (MHD) (vähintään kohtalainen särky) vähenemässä oli neljännesvuosittain otetulla 675 mg:n fremanetsumabiannoksella ja lumelääkkeellä -1,3 vuorokautta (95 % CI: -2,66; 0,03) sekä kuukausittain otetulla 225 mg:n fremanetsumabiannoksella ja lumelääkkeellä -2,0 vuorokautta (95 % CI: -3,27; -0,67) kun aloitusannos oli 675 mg.

Niillä potilailla, jotka olivat aikaisemmin käyttäneet topiramaattia, hoitojen välinen ero kuukausittaisen päänsärkypäivien (MHD) (vähintään kohtalainen särky) vähenemässä oli neljännesvuosittain otetulla 675 mg:n fremanetsumabiannoksella ja lumelääkkeellä -2,7 vuorokautta (95 % CI: -3,88; -1,51) ja 675 mg:n aloitustannoksen jälkeen kuukausittain otetulla 225 mg:n fremanetsumabiannoksella ja lumelääkkeellä -2,9 vuorokautta (95 % CI: -4,10; -1,78). Niillä potilailla, jotka olivat aikaisemmin käyttäneet onabotuliinitoksiini A:ta, hoitojen välinen ero kuukausittaisen päänsärkypäivien (MHD) (vähintään kohtalainen särky) vähenemässä oli neljännesvuosittain otetulla 675 mg:n fremanetsumabiannoksella ja lumelääkkeellä -1,3 vuorokautta (95 % CI: -3,01; -0,37) ja 675 mg:n aloitusannoksen jälkeen kuukausittain otetulla 225 mg:n fremanetsumabiannoksella ja lumelääkkeellä -2,0 vuorokautta (95 % CI: -3,84; -0,22).

Noin 52 %:lla tutkimukseen osallistuneista potilaista oli kohtauspäänsärkylääkityksen liikkakäyttöä. Näillä potilailla hoitojen välinen ero kuukausittaisen päänsärkypäivien (MHD) (vähintään kohtalainen särky) vähenemässä oli neljännesvuosittain otetulla 675 mg:n fremanetsumabiannoksella ja lumelääkkeellä -2,2 vuorokautta (95 % CI: -3,14; -1,22) ja 675 mg:n aloitusannoksen jälkeen kuukausittain otetulla 225 mg:n fremanetsumabiannoksella ja lumelääkkeellä -2,7 vuorokautta (95 % CI: -3,71; -1,78).

Pitkäaikainen tutkimus (tutkimus 3)

Pitkäaikaisessa tutkimuksessa (tutkimus 3), jossa potilaat saivat 225 mg fremanetsumabia kuukausittain tai 675 mg neljännesvuosittain, teho säilyi enintään 12 lisäkuukauden ajan kaikilla episodista ja kroonista migreeniä sairastavilla potilailla. 79 % potilaista oli mukana tutkimukseen 3

kuuluvan 12 kuukauden pituisen hoitojakson loppuun asti. Molemmat annostusohjelmat yhdistävässä analyysissä havaittiin kuukaudessa esiintyvien migreenipäivien vähentyneen 6,6 vuorokaudella 15 kuukauden kuluttua tutkimusten 1 ja 2 lähtötilanteeseen verrattuna. 61 % tutkimuksen 3 loppuun asti mukana olleista potilaista saavutti 50 % vasteen viimeisen tutkimuskuukauden aikana. Turvallisuuteen liittyviä signaaleita ei havaittu 15 kuukautta kestäneen yhdistetyn hoitojakson aikana.

Sisä- ja ulkosyntyiset tekijät

Fremanetsumabin teho ja turvallisuus osoitettiin riippumattomaksi iästä, sukupuolesta, rodusta ja samanaikaisesta estolääkevalmisteiden (beetasalpaajat, kalsiumkanavan estäjä/bentsosyklohepteeni, masennuslääkkeet, antikonvulsantit) käytöstä, aikaisemmasta topiramaatin tai onabotuliinitoksiini A:n käytöstä migreeniin sekä kohtauspäänsärkylääkitysten liikkakäytöstä. On olemassa vain vähän tietoja fremanetsumabin käytöstä vähintään 65-vuotiailla potilailla (2 %:lla potilaista).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset AJOVY-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa migreenipäänsäryn estämisessä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle annetun 225 mg:n tai 675 mg:n fremanetsumabikerta-annoksen mediaaniaika huippupitoisuuksiin (t_{max}) terveillä tutkittavilla oli 5–7 vuorokautta. Fremanetsumabin absoluuttinen hyötyosuus ihon alle tapahtuvan 225 mg:n tai 900 mg:n annon jälkeen oli terveillä tutkittavilla välillä 55 % (\pm SD 23 %) - 66 % (\pm SD 26 %). Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä havaittiin annosvastaavuus annosvälillä 225 mg–675 mg. Vakaa tila saavutettiin noin 168 vuorokauden (noin 6 kuukauden) kuluessa molemmilla annostusohjelmilla (225 mg kuukausittain ja 675 mg neljännesvuosittain). Kumulaatiosuhteen mediaaniarvo on kuukausittaisen annostusohjelman perusteella noin 2,4 ja neljännesvuosittaisen annostusohjelman perusteella noin 1,2.

Jakautuminen

Olettaen että mallista johdettu arvioitu biologinen 66 %:n hyötyosuus (\pm SD 26 %) pitää paikkansa tämän potilasjoukon kohdalla, jakautumistilavuus tyypillisellä potilaalla oli 3,6 litraa (35,1 % CV) ihon alle annetun 225 mg:n, 675 mg:n ja 900 mg:n fremanetsumabiannoksen jälkeen.

Biotransformaatio

Muiden monoklonaalisten vasta-aineiden tavoin fremanetsumabin odotetaan hajoavan proteolyysissä pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi.

Eliminaatio

Olettaen että mallista johdettu arvioitu biologinen 66 %:n hyötyosuus (\pm SD 26 %) pitää paikkansa tämän potilasjoukon kohdalla, sentraalinen puhdistuma tyypillisellä potilaalla oli 0,09 litraa/vrk (23,4 % CV) ihon alle annetun 225 mg:n, 675 mg:n ja 900 mg:n fremanetsumabiannoksen jälkeen. Elimistö voi hyödyntää muodostuneet pienet peptidit ja aminohapot proteiinien *de novo* -synteesissä tai erittää ne munuaisten kautta. Fremanetsumabin arvioitu puoliintumisaika on 30 vuorokautta.

Erityisryhmät

2546 potilaan tietojen perusteella tehtiin populaatiofarmakokineettinen analyysi, jossa tarkasteltiin ikää, rotua, sukupuolta ja painoa. Pienimmän painon kvartiilissa (43,5–60,5 kg) altistumisen oletetaan olevan noin kaksinkertainen suurimman painon kvartiiliin (84,4–131,8 kg) verrattuna. Altistus-vaste-analyysien perusteella potilaan painon ei kuitenkaan havaittu vaikuttavan lääkevalmisteen kliiniseen

tehoon episodista ja kroonista migreeniä sairastavilla potilailla. Fremanetsumabiannoksen säätäminen ei ole tarpeen. Tietoja altistuksen ja tehon suhteesta tutkittavilla, joiden paino on > 132 kg, ei ole saatavilla.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Koska monoklonaalisten vasta-aineiden ei tiedetä eliminoituvan munuaisten kautta tai metaboloituvan maksassa, munuaisten tai maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan fremanetsumabin farmakokinetiikkaan. Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ei ole tutkittu. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa tutkittiin yhdistettyjä tietoja AJOVY-valmistetta koskevista kliinisistä tutkimuksista, fremanetsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu eroa lievää tai keskivaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja niiden potilaiden välillä, joiden munuaisten ja maksan toiminta oli normaalia (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Koska fremanetsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, genotoksisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini

L-histidiinihydrokloridimonohydraatti

Sakkarosi

Dinatrium-EDTA (etyleenidiamiinitetraetikkahappo) -dihydraatti

Polysorbaatti 80

Injektioihin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitätetty (esitätetyt) ruisku(t) ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

AJOVY-valmistetta voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään 24 tunnin ajan. AJOVY on hävitettävä, jos se on ollut poissa jääkaapista yli 24 tunnin ajan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1,5 ml liuosta 2,25 ml:n tyyppi I lasiruiskussa, jossa on männän tulppa (bromobutylikumia) ja neula.

Pakkauksessa on yksi tai kolme esitätettyä ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet

Pakkausselosteen lopussa olevia yksityiskohtaisia käyttöohjeita on noudatettava tarkasti vaihe kerrallaan.

Esitätetty ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

AJOVY-valmistetta ei pidä käyttää, jos liuos on sameaa tai jos liuoksessa on värimuutoksia tai hiukkasia.

AJOVY-valmistetta ei pidä käyttää, jos liuos on jäänyt.

Älä ravista esitätettyjä ruiskuja.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1358/001

EU/1/19/1358/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

CELLTRION Inc.
20 Academy -ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Etelä-Korea

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AJOVY 225 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku
fremanetsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty ruisku sisältää 225 mg fremanetsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, dinatrium-EDTA (etyleenidiamiinitetraetikkahappo) -dihydraatti, polysorbaatti 80, injektioihin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitötetty ruisku sisältää 1,5 ml liuosta

3 esitötettyä ruiskua, joista jokainen sisältää 1,5 ml liuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

Vain kertakäyttöön.

AVAA TÄSTÄ

NOSTA TÄSTÄ

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Pidä esitötetyt ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

TEVA GmbH

Ulm

Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1358/001 1 esitötetty ruisku

EU/1/19/1358/002 3 esitötettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AJOVY

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

AJOVY 225 mg injektioneste
fremanetsumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AJOVY 225 mg esitötetty ruisku, liuos fremanetsumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AJOVY on ja miten sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AJOVYa
3. Miten AJOVYa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AJOVYn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AJOVY on ja miten sitä käytetään

Mitä AJOVY on

AJOVY on lääke, jonka vaikuttava aine on fremanetsumabi. Fremanetsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, eräänlainen proteiini, joka tunnistaa tietyn kohteen elimistössä ja kiinnittyy siihen.

Miten AJOVY vaikuttaa

Elimistössä esiintyvällä aineella, jonka nimi on kalsitoniinigeeniin liittyvä peptidi (CGRP), on merkittävä rooli migreenin synnyssä. Fremanetsumabi kiinnittyy CGRP:hen ja estää sitä toimimasta. Tämä CGRP:n aktiivisuuden aleneminen vähentää migreenikohtausten lukumäärää.

Mihin AJOVYa käytetään

AJOVYa käytetään migreenin ehkäisemiseen aikuisilla, joilla on vähintään 4 migreenipäivää kuukaudessa.

Mitä hyötyä AJOVYn käytöstä on

AJOVY vähentää migreenikohtausten ja päänsärkypäivien esiintymistiheyttä. Lisäksi tämä lääke vähentää migreeniin liittyvää toimintakyvyn alenemista ja migreenikohtausten hoitoon käytettävien lääkkeiden käyttötarvetta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AJOVYa

Älä käytä AJOVYa

Älä käytä tätä lääkettä jos olet allerginen fremanetsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulla esiintyy allergisen reaktion oireita, kuten esimerkiksi hengitysvaikeuksia, huulten tai kielen turvotusta tai vaikeaa ihottumaa, AJOVYn pistämisen jälkeen.

Kerro lääkärillesi ennen tämän lääkkeen käyttämistä, jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydän- ja verisuonitauti (sydämen tai verisuoniston sairauksia), sillä AJOVYä ei ole tutkittu tiettyjä sydän- ja verisuonitauteja sairastavilla potilailla.

Lapset ja nuoret

AJOVYä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja AJOVY

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. On suositeltavaa välttää AJOVYn käyttöä raskauden aikana, sillä tämän lääkkeen vaikutuksista raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa.

Jos imetät tai jos suunnittelet imettämistä, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Sinun ja lääkärisi on päätettävä, käytätkö AJOVYä rintaruokinnan aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei odoteta olevan vaikutusta ajamiseen ja koneiden käyttöön.

AJOVY sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AJOVY-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

AJOVY annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri tai sairaanhoitaja selittää sinulle tai sinua hoitavalle henkilölle, miten pistos annetaan. Älä pistä AJOVYä ennen kuin lääkäri tai sairaanhoitaja on opettanut sinua tai sinua hoitavaa henkilöä pistoksen antamisessa.

Lue esitetyt ruiskujen käyttöohjeet huolellisesti ennen AJOVYn käyttämistä.

Kuinka paljon ja milloin lääkettä otetaan

Lääkäri keskustele kanssasi sopivimmasta annostusaikataulusta ja päättää siitä kanssasi. Suositeltuja annosteluvaihtoehtoja on kaksi:

- yksi pistos (225 mg) kerran kuussa (kuukausittainen annostelu) tai
- kolme pistosta (675 mg) kolmen kuukauden välein (neljännesvuosittainen annostelu)

Jos annoksesi on 675 mg, pistä kaikki kolme 225 mg:n pistosta peräjälkeen, jokainen eri kohtaan.

Käytä muistutuksia, kuten kalenteri- tai päiväkirjamerkintöjä, jotka auttavat seuraavan annoksen muistamisessa. Näin et unohda yhtään annosta tai pistä annosta liian pian edellisen annoksen jälkeen.

Jos käytät enemmän AJOVYä kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille, jos olet pistänyt enemmän AJOVYä kuin sinun pitäisi.

Jos unohtat käyttää AJOVYä

Jos olet unohtanut pistää AJOVY-annoksen, pistä unohtamasi annos mahdollisimman pian. Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Jos et ole varma, milloin sinun tulisi pistää AJOVYä, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia lieviä tai kohtalaisia, lyhytaikaisia ihoreaktioita voi esiintyä pistosalueen ympärillä:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

Pistoskohdan kipu, kovettuma tai punoitus

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

Pistoskohdan kutina

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

Pistoskohdan ihottuma

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AJOVYn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ruiskun etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitätetty ruisku ulkopakkauksessa. Lääke on herkkä valolle.

Tätä lääkettä voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään 24 tunnin ajan. Lääke on hävitettävä, jos se on ollut poissa jääkaapista yli 24 tunnin ajan.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat että ulkopakkaukseen on kajottu, ruisku on vaurioitunut tai jos lääke on sameaa, siinä on värimuutoksia tai se sisältää hiukkasia.

Ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AJOVY sisältää

- Vaikuttava aine on fremanetsumabi.
Yksi esitäytetty ruisku sisältää 225 mg fremanetsumabia.
- Muut aineet (apuaaineet) ovat L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, dinatrium-EDTA (etyleenidiamiinitetraetikkahappo) -dihydraatti, polysorbaatti 80 ja injektioihin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

AJOVY on injektioneste, liuos, (injektio), kiinteällä injektioneulalla varustetussa esitäytetyssä ruiskussa, joka on pakattu läpipainopakkaukseen. AJOVY on kirkas, väritön tai lievästi kellertävä liuos. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 1,5 ml liuosta.

AJOVY on saatavilla pakkauksissa, jotka sisältävät yksi tai kolme esitäytettyä ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla omassa maassasi.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Sicor Biotech
Tel: +370 5 266 0203

България

Активис ЕАД
Тел.: + 359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

TEVA GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 08

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland
Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 022 8400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007 0

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland
Teva Finland
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi YYYY}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohjeet

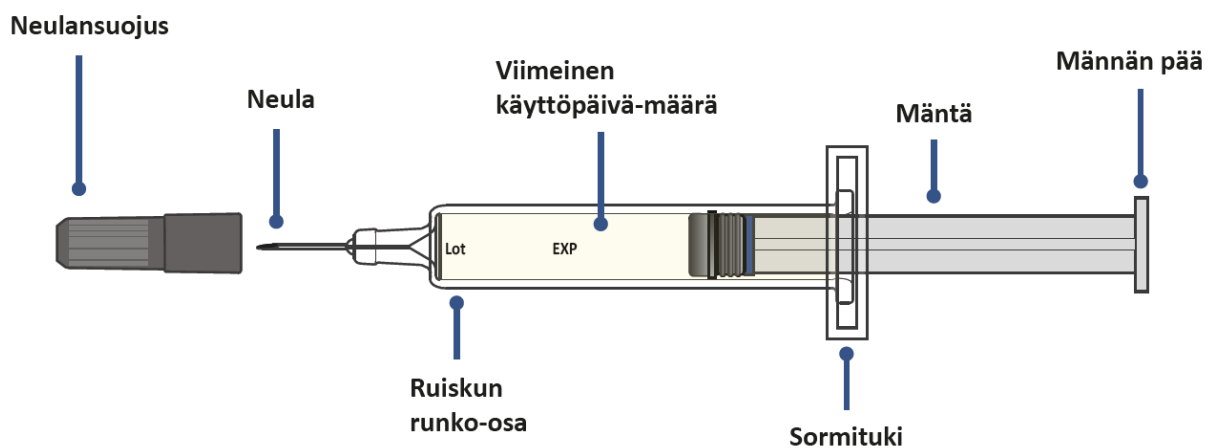
AJOVY 225 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku fremanetsumabi

Lue huolellisesti nämä ohjeet ennen kuin käytät esitäytettyjä AJOVY-ruiskuja, ja noudata ohjeita kohta kohdalta.

Tärkeää tietoa:

- Esitäytetyt AJOVY-ruiskut on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.
- Yksi esitäytetty AJOVY-ruisku sisältää 225 mg fremanetsumabia. Annoksestasi riippuen sinun pitää käyttää 1 esitäytettyä ruiskua tai 3 esitäytettyä ruiskua.
- AJOVY annetaan ihon alle (ihonalainen pistos). Älä anna pistosta itsellesi, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja ole opettanut sinua pistämään.
- Lue AJOVYn pakkausseloste huolellisesti, sillä siitä saat lisätietoja käyttämästäsi lääkkeestä.
- **Älä** milloinkaan vedä mäntää takaisin ulos, sillä se voi rikkoa esitäytetyn ruiskun.
- **Älä** ravista esitäytettyä ruiskua.
- Jos pakkauksessa on käyttämättömiä esitäytettyjä ruiskuja, **laita pakkaus viipymättä takaisin jääkaappiin.**

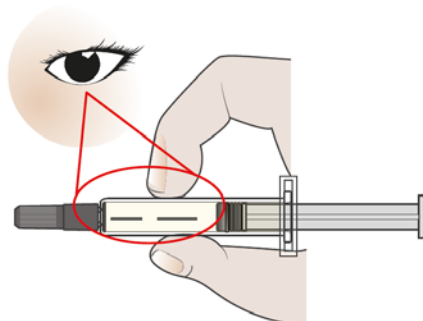
Esitäytetyn AJOVY-ruiskun osat



Vaihe 1: Pistämiseen valmistautuminen

- Kerää seuraavat tarvikkeet pistämistä varten:**
 - 1 tai 3 esitäytettyä AJOVY-ruiskua, jotta voit antaa 1 tai 3 pistosta annoksestasi riippuen
 - 1 alkoholilla kostutettu vanutippo jokaista pistosta kohden
 - 1 sideharsotuppo tai vanupallo jokaista pistosta kohden
 - 1 terävälle esineille tarkoitettu jättestia tai pistonkestävä säiliö
- Laita keräämäsi tarvikkeet puhtaalle ja tasaiselle alustalle.**
- Anna AJOVYn lämmitä huoneenlämpöiseksi 30 minuutin ajan, minkä jälkeen pistäminen on miellyttävämpää.**
 - **Älä** jätä esitäytettyä ruiskua suoraan auringonvaloon.
 - **Älä** lämmitä esitäytettyä ruiskua mikroaaltouunissa tai muussa lämmönlähteessä.
- Pese kätesi** vedellä ja saippualla ja kuivaa hyvin puhtaalla pyyhkeellä.
- Tarkasta esitäytetty AJOVY-ruisku.**
 - Tarkasta ruiskun etiketti. Varmista, että etiketissä lukee AJOVY.

- Tarkasta, että ruiskussa oleva lääke näyttää kirkkaalta ja on väritöntä tai lievästi kellertävää.
- Esitäytetyssä ruiskussa saattaa näkyä ilmakuplia. Tämä on normaalia.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos havaitset jotain seuraavista:
 - ruisku näyttää vaurioituneelta
 - viimeinen käyttöpäivämäärä on ylittynyt
 - lääke näyttää samealta, siinä on värimuutoksia tai hiukkasia.



f) Valitse pistoskohdan alue.

- **Valitse** pistoskohta seuraavista alueista:
 - **vatsan alue**, vältä navan ympäristöä 5 cm:n etäisyydeltä napaan
 - **reisien etupuoli**, noin 5 cm polven yläpuolelta ja 5 cm nivusten alapuolelta
 - **olkavarren takaosa**, olkavarren takaosan lihasalue.
- Jos tarvitaan useampia pistoksia, pistokset voidaan antaa samalle tai eri alueelle (vatsa, reisi, olkavarsi), mutta älä pistä uudestaan aivan samaan kohtaan.



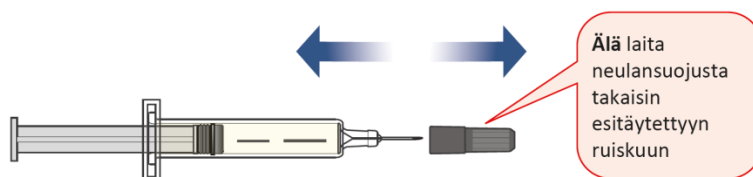
g) Puhdista pistoskohdan alue.

- Puhdista valitsemasi pistosalue käyttämättömällä alkoholiin kastetulla vanutupolla.
- Anna ihon kuivua 10 sekunnin ajan ennen pistämistä.
- **Älä** pistä AJOVYä sellaiselle alueelle, jolla esiintyy aritusta, punoitusta, kuumotusta, mustelmia, kovettumia, tatuointeja, arpia tai raskausarpia.

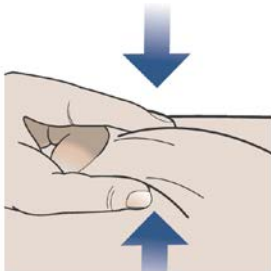
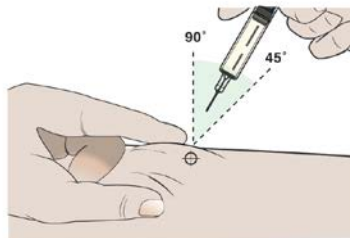


Vaihe 2: Pistäminen

a) Vedä neulansuojus pois kohtisuorassa linjassa ja hävitä.

- **Älä laita** neulansuojusta takaisin esitäytettyyn ruiskuun. Näin vältetään vammoja ja tulehduksia.
- **Älä** koske neulaan.



b) Pistä seuraavien neljän vaiheen mukaan.

1. Purista vähintään 2,5 cm puhdistamaasi ihoa hellävaraisesti sormiesi väliin.	2. Työnnä neula sormiesi välissä olevaan ihopoimuun 45–90 asteen kulmassa.	3. Työnnä mäntää hitaasti sisäänpäin.	4. Työnnä mäntä niin pitkälle kuin mahdollista, jotta saat pistettyä lääkkeen kokonaan.
			

c) Irrota neula ihostasi.

- Vedä neula suoraan ulos ihostasi, kun olet pistänyt lääkkeen kokonaan.
- Vammojen ja tulehdusten välttämiseksi **älä** laita suojusta missään vaiheessa takaisin neulan päälle.



d) Kohdista painetta pistoskohtaan.

- Painele pistoskohtaa kevyesti muutaman sekunnin ajan puhtaalla, kuivalla vanupallolla tai sideharsolla.
- **Älä** hiero pistoskohtaa äläkä käytä esitäytettyä ruiskua uudelleen.

Vaihe 3: Esitäytetyn ruiskun hävittäminen

a) Hävitä esitäytetty ruisku välittömästi.

- Laita käytetyt esitäytetyt ruiskut (joissa neulat ovat yhä kiinni) teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan välittömästi käytön jälkeen.
- **Älä** hävitä irtonaisia neuloja, ruiskuja tai esitäytettyjä ruiskuja kotitalousjätteen mukana.
- **Älä** vie käytettyä terävien esineiden jäteastiaa kierrätykseen.

b) Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, miten jäteastia hävitetään.

Jos annoksesi on 675 mg, anna koko annos toistamalla vaiheet 1 e) - 3 a) käyttämällä toista ja kolmatta esitäytettyä ruiskua.