

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Šm z l m tiek piem rota papildu uzraudz ba. T d j di b s iesp jams tri identific t jaun ko inform ciju par šo z u drošumu. Vesel bas apr pes speci listi tiek l gti zi ot par jebk d m iesp jam m nev lam m blakuspar d b m. Skat t 4.8. apakšpunktu par to, k zi ot par nev lam m blakuspar d b m

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AJOVY 225 mg š dums injekcij m pilnš irce
AJOVY 225 mg š dums injekcij m pildspalvveida pilnš irce

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pilnš irce satur 225 mg fremanezumaba (*fremanezumabum*).
Viena pildspalvveida pilnš irce satur 225 mg fremanezumaba (*fremanezumabum*).

Fremanezumabs ir humaniz ta monoklon la anti viela, kas ieg ta nas k mju oln cu (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) š n s ar rekombinanto DNS tehnolo iju.

Pilnu pal gvielu sarakstu skat t 6.1. apakšpunkt .

3. ZĀĻU FORMA

Š dums injekcij m (injekcija)

Dzidrs vai opalesc jošs, bezkr sains vai gaiši dzeltens š dums, kura pH ir 5,5 un osmolalit te ir 300-450 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

AJOVY ir paredz ts lietošanai migr nas profilaksei pieaugušajiem, kuriem m nes ir vismaz 4 dienas ar migr nu.

4.2. Devas un lietošanas veids

rst šana ir j uzs k rstam ar pieredzi migr nas diagnostic šan un rst šan .

Devas

rst šana ir paredz ta pacientiem, kuriem, uzs kot rst šanu ar fremanezumabu, m nes ir vismaz 4 dienas ar migr nu.

Ir pieejamas divas izv les par devu biežumu:

€ 225 mg reizi m nes (deva vienu reizi m nes) vai

€ 675 mg reizi tr s m nešos (deva vienu reizi gada ceturksn)

Nomainot devas rež mu, jaun rež ma pirm deva ir j lieto iepriekš j rež ma n kamaj iepl notaj devas lietošanas dien .

Uzs kot rst šanu ar fremanezumabu, vienlaic gu migr nas profilaktisko rst šanu var turpin t, ja rstst to uzskata par nepieciešamu (skat t 5.1. apakšpunktu).

Ieguvums no rīstīšanas j izvērtē 3 m nešu laikā pēc rīstīšanas sākuma. Lēmums par rīstīšanas turpināšanu jāpieņem, pamatojoties uz pacienta individuālo reakciju. Ieteicams vislielākā regulāri pārskatīt nepieciešamību turpināt rīstīšanu.

Izlaista deva

Ja fremanezumaba injekcija ievadīta tajā datumā, tiek izlaista, devu lietošana ir jāatskaņauj pēc iespējas ātrāk ieteiktajā devu un lietošanas režīmā. Nedrīkst lietot divkārtēju devu, lai aizstātu izlaisto devu.

riecēu'rcēkpw'itwrcu

Icfqu'xge nk'ekx nk

Par fremanezumaba lietošanu pacientiem no 65 gadu vecuma ir pieejami ierobežoti dati. Populācijās farmakokinētiskās analīzes neliecinā, ka būtībā vajadzīga devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pkgtw'xc'cnpw'fctd dcu'tcwe lwo k

Pacientiem ar viegliem līdz vidējiem nieru darbības traucējumiem vai aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Rgfkvc'km 'rqrvn ekc

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

Lietošanas veids

Subkutāni lietošanai.

AJOVY ir paredzēts tikai subkutānai injekcijai. To nedrīkst ievadīt intravenozi vai intramuskulāri. AJOVY var injicēt vēderā, augšstilbā vai augšdelmā vietās, kas nav jutīgas, ar zilumiem, apsārtušas vai sacietējušas. Vairāku injekciju veikšanai injekcijas vietas ir jāmaina.

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

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstinātā 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.

Paaugstinātā jutība

Lietojot fremanezumabu, ziņots par paaugstinātās jutības reakcijām, piemēram, izsitumiem, niezi, nātreni un tīksmu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Par lielāko daļu reakciju tika ziņots dažādu stundu laikā līdz mēnesi pēc lietošanas, un tās bija vieglas vai vidēji smagas, bet dažas izraisīja zāļu lietošanas pārtraukšanu vai nepieciešamību pēc kortikosteroīdu terapijas. Ja izpaužas paaugstinātās jutības reakcija, ir jāapsver fremanezumaba ievadīšanas pārtraukšana un jāuzsāk atbilstoša terapija.

Smagas kardiovaskulāras slimības

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

Pal gvielas

Z les satur maz k par l mmol n trija (23 mg) katr dev , - b t b t s ir „n triju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar AJOVY nav veikti form li z u mijiedarb bas p t jumi. Pamatojoties uz fremanezumaba raksturojumu, nav sagaid ma farmakokin tiska mijiedarb ba ar cit m z l m. Turkl t vienlaic ga z u lietošana pret ak tu migr nu (it paši pret s pju l dzeku, meln rudzu grauda (ergotam na) un tript nu l dzeku) un migr nas profilakses l dzeku lietošana kl niskajos p t jumos neietekm ja fremanezumaba farmakokin tiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Gr ņniec ba

Dati par AJOVY lietošanu gr ņniec bas laik ir ierobežoti. P t jumi ar dz vniekiem neuzr da tiešu vai netiešu kait gu ietekmi saist tu ar reprodukt vo toksicit ti (skat t 5.3. apakšpunktu). Piesardz bas nol kos ieteicams attur ties no AJOVY lietošanas gr ņniec bas laik .

Barošana ar kr ti

Nav zin ms, vai fremanezumabs izdal s cilv ka pien . Tom r ir zin ms, ka cilv ka IgG izdal s pien pirmaj s dien s p c dzemd b m, bet dr z p c tam samazin s l dz zemai koncentr cijai, t p c šaj saj laika period nevar izsl gt risku ar kr ti barotiem z dai iem. Fremanezumaba turpm ka lietošana barošanas ar kr ti laik j apsver tikai t d gad jum , ja ir kl niski nepieciešams.

Fertilit te

Dati par fertilit ti cilv kiem nav pieejami. Pieejamie nekl niskie dati neliecina par ietekmi uz fertilit ti (skat t 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

AJOVY neietekm vai nenoz m gi ietekm sp ju vad t transportl dzek us un apkalpot meh nismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Z u re istr cijas p t jumos ar AJOVY tika rst ti vair k nek 2500 pacienti (vair k nek 1900 pacientgadu). Vair k nek 1400 pacienti tika rst ti vismaz 12 m nešus.

Bieži zi ot s z u nev lam s blakuspar d bas bija viet jas reakcijas injekcijas viet (s pes Ψ 24% β , saciet jums Ψ 17% β , erit ma Ψ 16% β un nieze Ψ 2% β).

Nev lamo blakuspar d bu uzskait jums tabulas veid

Kl niskajos p t jumos nov rot s nev lam s blakuspar d bas ir nor d tas p c MedDRA org nu sist mu klasifik cijas. Katr biežuma grup nev lam s blakuspar d bas ir nor d tas to nopietn bas samazin juma sec b . Biežuma grupas ir noteiktas š di: oti bieži (\emptyset 1/10); bieži (\emptyset 1/100 l dz {1/10}); ret k (\emptyset 1/1000 l dz {1/100}); reti (\emptyset 1/10 000 l dz {1/1000}); oti reti ($\{$ 1/10 000). Katr org nu sist mu klas nev lam s blakuspar d bas ir sarindotas p c to biežuma, k pirm s minot visbiež k s.

AJOVY kl nisk s izp tes programm ir noteiktas š das nev lam s blakuspar d bas (1. tabula).

1. tabula: Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Kō p u'ikaw o cu'tcwe lwo k</i>	Ret k	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā izsitumi, nieze, nātrenes un tūska
<i>Xkur t lk'tcwe lwo k'vp'' tgcnekcuk'gxcf -epcu'xkgv</i>	oti bieži	Sāpes injekcijas vietā
		Sācietums injekcijas vietā
		Eritēma injekcijas vietā
	Bieži	Nieze injekcijas vietā
	Ret k	Izsitumi injekcijas vietā

Atsevišķu nevēlamību blakusparādību apraksts

Tgcnekcuk'plgnekcu'xkgv

Visbiežāk novērotās vietējās reakcijas injekcijas vietā bija sāpes, sācietums un eritēma. Visas vietējās reakcijas injekcijas vietā bija pārējās un pēc smaguma pakāpes galvenokārt vieglas līdz vidēji smagas. Sāpes, sācietumu un eritēmu parasti novēroja tieši pēc injekcijas, savukārt niezi un izsitumus parādīja medikāli attiecīgi pēc 24 un 48 stundām. Visas injekcijas vietas reakcijas parādījās visbiežāk pēc dažām stundām vai dienām. Parasti pēc injekcijas vietas reakcijām nebija nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu.

Kō pi gpkv vg

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu ieviešanas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādiem iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot Vērtējumā minēto nacionālo ziņošanas sistēmas kontakcinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos intravenozi tika ievadīts līdz pat 2000 mg lielas devas, neradot toksicitāti, kuru ierobežo devas lielums. Pārdozēšanas gadījumos ir ieteikts novērot, vai pacientam nepasliktas nevēlamās blakusparādības pazīmes vai simptomi, un sniegt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, ja nepieciešams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: ar kalcitonīna gēnu saistītā peptīda antagonists. AT kodds: N02CD03.

Darbības mehānisms

Fremanezumābs ir humanizēta IgG2a/kapa monoklonālā antivielā, kas iegūta no peļņu prekursora. Fremanezumābs selektīvi piesaistās ar kalcitonīna gēnu saistītā peptīda (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) ligandam un bloķē abas CGRP izoformas (α- un β-CGRP) no piesaistes CGRP

receptoram. Prec zš darb bas meh nisms, k fremanezumabs nov rš migr nas l kmes, nav zin ms, tom r tiek uzskat ts, ka migr nas nov ršana tiek pan kta ar t s modul jošo iedarb bu uz trijzaru nerva sist mu. Ir pier d ts, ka CGRP l menis migr nas laik iev rojami paaugstin s un p c galvass pju atvieglošanas tas atgriežas norm laj l men .

Fremanezumabs ir oti specifisks CGRP blo t js un nepiesaist s cieši saist tiem grupas locek iem (piem ram, amil nam, kalciton nam, intermed nam un adrenomedul nam).

Kl nisk efektivit te un drošums

Fremanezumaba efektivit te tika izv rt ta divos randomiz tos, 12 ned u ilgus, dubultaklos, placebo kontrol tos III f zes p t jumos pieaugušiem pacientiem ar epizodisku (1. p t jums) un hronisku migr nu (2. p t jums). P t jumos iek autiem pacientiem bija vismaz 12 m nešu ilga migr na anamn z (ar auru un bez auras) saska ar starptautisk s galvass pju trauc jumu klasifik cijas (ICHD-III) diagnostic šanas krit rjiem. No p t juma tika izsl gti gados vec ki pacienti (>70 gadi), pacienti, kuri lietoja opio dus vai barbitur tus vair k nek 4 dienas m nes , un pacienti ar iepriekš ju miokarda infarktu, cerebrovaskul ru notikumu un trombembolijas notikumiem.

Grkqfknrcu'o ki t pcu'r v lwo u'*30r v lwo u+

Fremanezumaba efektivit te tika izv rt ta, rst jot epizodisku migr nu randomiz t , daudzcentru, 12 ned u ilg , placebo kontrol t , dubultakl p t jum (1. p t jums). P t jum tika iek auti pieaugšie ar epizodisku migr nu anamn z (maz k par 15 dien m ar galvass p m m nes). Pavisam 875 pacienti (742 sievietes, 133 v rieši) tika randomiz ti tr s grup s: 675 mg fremanezumaba reizi tr s m nešos (reizi gada ceturksn , n=291), 225 mg fremanezumaba reizi m nes (reizi m nes , n=290) vai placebo lietošana reizi m nes (n=249), ievadot to ar subkut nu injekciju. Demogr fiskie raksturlielumi un slim bas paš bas s kumst vokl bija l dzsvarotas un sal dzin mas starp p t juma grup m. Pacientu medi nais vecums bija 42 gadi (robež s no 18 l dz 70 gadiem), 85% bija sievietes un 80% bija balt s rases. Vid jais migr nas biežums s kumst vokl bija aptuveni 9 dienas ar migr nu m nes . Pacientiem p t juma laik bija at auts izmantot z les pret ak t m galvass p m. Pacientu apakškopai (21%) bija ar at auts l dztekus lietot vienas bieži izmantotas galvass pju profilakses z les (b ta blokatorus, kalcija kan lu blokatoru/benzociklohept na l dzek us, antidepresantus, antikonvulsantus). Pavisam 19% pacientu iepriekš bija lietojuši topiram tu. Kop 791 pacients pabeidza 12 ned u ilgo dubultaklo rst šanas periodu.

Prim rais efektivit tes m r a krit rijs bija vid j izmai a no s kumst vok a vid j dienu skait ar migr nu m nes 12 ned u ilg rst šanas period . Galvenie sekund rie m r a krit riji bija vismaz 50% liela samazin juma sasniegšana no s kumst vok a dienu skait ar migr nu m nes (50% atbildes reakcijas r d t js), vid j izmai a no s kumst vok a pacientu zi otaj MIDAS rezult t un izmai as no s kumst vok a m neša vid j dienu skait , kad tika lietotas z les pret ak t m galvass p m. Fremanezumaba devas rež ms reizi m nes un reizi gada ceturksn demonstr ja statistiski noz m gu un kl niski b tisku uzlabojumu no s kumst vok a, sal dzinot ar placebo, galvenajos m r a krit rijos (skat t 2. tabulu). Iedarb ba tika ar nov rota jau pirmaj m nes un tika uztur ta vis rst šanas period (skat t 1. att lu).

1. attēls. Vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa vidējā mēneša dienu ar migrēnu skaitā 1. pētījumā

Vidējais rezultāts kumst vokl (vidējais dienu ar migrēnu skaits mēnesī): placebo: 9,1, AJOVY reizi gada ceturksnī: 9,2; AJOVY reizi mēnesī: 8,9.

2. tabula. Galvenie efektivitātes rezultāti 1. pētījumā par epizodisku migrēnu

Efektivitātes mērķa kritērijs	Placebo (n=290)	Fremanezumabs 675 mg reizi gada ceturksnī (n=288)	Fremanezumabs 225 mg reizi mēnesī (n=287)
MMD			
Vidējais izmaiņš ^a (95% TI)	-2,2 (-2,68; -1,71)	-3,4 (-3,94; -2,96)	-3,7 (-4,15; -3,18)
TD (95% TI) ^b	-	-1,2 (-1,74; -0,69)	-1,4 (-1,96; -0,90)
S kumst vokl (SN)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
<i>R^x tvdc (ucnf/kpqv'ct placebo)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
MHD			
Vidējais izmaiņš ^a (95% TI)	-1,5 (-1,88; -1,06)	-3,0 (-3,39; -2,55)	-2,9 (-3,34; -2,51)
TD (95% TI) ^b	-	-1,5 (-1,95; -1,02)	-1,5 (-1,92; -0,99)
S kumst vokl (SN)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
<i>R^x tvdc (ucnf/kpqv'ct placebo)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
50% atbildes reakcijas rādītājs MMD			
Procentu lietošana ^β	27,9%	44,4%	47,7%
<i>R^x tvdc (ucnf/kpqv'ct placebo)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
75% atbildes reakcijas rādītājs MMD			
Procentu lietošana ^β	9,7%	18,4%	18,5%
<i>R^x tvdc (ucnf/kpqv'ct placebo)^a</i>	-	<i>p=0,0025</i>	<i>p=0,0023</i>
MIDAS kopā			
Vidējais izmaiņš ^a (95% TI)	-17,5 (-20,62; -14,47)	-23,0 (-26,10; -19,82)	-24,6 (-27,68; -21,45)
S kumst vokl (SN)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)
<i>R^x tvdc (ucnf/kpqv'ct placebo)^a</i>	-	<i>p=0,0023</i>	<i>p<0,0001</i>
MAHMD			

Vid j izmai a ^a (95% TI)	-1,6 (-2,04; -1,20)	-2,9 (-3,34; -2,48)	-3,0 (-3,41; -2,56)
TD (95% TI) ^b	-	-1,3 (-1,73; -0,78)	-1,3 (-1,81; -0,86)
S kumst vokl (SN)	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
<i>R'x tvdc'ucnf/ kpqv'ct placebo</i> ^a	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>

TI = ticam bas interv ls; MAHMD = m neša dienu skaits, kad lietotas z les pret ak t m galvass p m (*monthly acute headache medication days*); MHD = m neša dienu skaits ar vismaz vid ji smag m galvass p m (*monthly headache days of at least moderate severity*); MIDAS = Migr nas izrais t s nesp jas nov rt jums (*Migraine Disability Assessment*); MMD = dienas ar migr nu m nes (*monthly migraine days*); SN = standartnovirze; TD = rst šanas atš ir ba (*treatment difference*)

^a Visiem m r a krit rijiem vid j izmai a un TI ir balst ti uz ANCOVA modeli, kas ietver rst šanu, dzimumu, re ionu un profilaktisko z u lietošanu s kumst vokl (j /n) k fiks tu ietekmi un saist to s kumst vok a v rt bu un gadus kopš migr nas s kuma k neatkar gos main gos.

^b rst šanas atš ir ba ir balst ta MMRM anal z ar rst šanu, dzimumu, re ionu un profilaktisko z u lietošanu s kumst vokl (j /n), m nesi un rst šanas m nesi k fiks tu ietekmi un saist to s kumst vok a v rt bu un gadus kopš migr nas s kuma k neatkar gos main gos.

Pacientiem, kuri vienlaic gi lietoja vienas citas profilaktiskas migr nas z les, rst šanas atš ir ba m neša dienu ar migr nu (MMD) skaita samazin jum , kas tika nov rota starp fremanezumabu 675 mg reizi gada ceturksn un placebo, bija -1,8 dienas (95% TI: -2,95; -0,55) un starp fremanezumabu 255 mg reizi m nes un placebo bija -2,0 dienas (95% TI: -3,21; -0,86).

Pacientiem, kuri iepriekš bija lietojuši topiram tu, rst šanas atš ir ba m neša dienu ar migr nu (MMD) skaita samazin jum , ko nov roja starp fremanezumabu 675 mg reizi gada ceturksn un placebo, bija -2,3 dienas (95% TI: -3,64; -1,00) un starp fremanezumabu 255 mg reizi m nes un placebo, bija -2,4 dienas (95% TI: -3,61; -1,13).

J tqpkunc'u'o ki t pcu'r vlvms (2. r vlvwo u+

Fremanezumabu izv rt ja, rst jot hronisku migr nu randomiz t , daudzcentru, 12 ned u ilg , placebo kontrol t , dubultakl p t jum (2. p t jums). P t juma popul cija ietv ra pieaugušos ar hronisku migr nu anamn z (15 vai vair k dienas ar migr nu m nes). Pavisam 1130 pacienti (991 sieviete, 139 v rieši) tika randomiz ti vien no tr s p t juma grup m: 675 mg fremanezumaba s kuma deva, p c kuras vienu reizi m nes lietoja 225 mg fremanezumaba devu (reizi m nes , n=379), 675 mg fremanezumaba deva vienu reizi tr s m nešos (reizi gada ceturksn , n=376) vai placebo reizi m nes (n=375), ko ievad ja ar subkut nu injekciju. Demogr fiskie raksturlielumi un slim bas paš bas s kumst vokl bija l dzsvarotās un sal dzin mas starp p t juma grup m. Pacientu medi nais vecums bija 41 gads (diapazon no 18 l dz 70 gadiem), 88% bija sievietes un 79% bija balt s rases. Vid jais galvass pju biežums s kumst vokl bija aptuveni 21 diena ar galvass p m m nes (no kur m 13 dienas ar galvass p m bija vismaz vid ji smagas). Pacientiem p t juma laik bija at auts lietot z les pret ak t m galvass p m. Pacientu apakškopai (21%) bija ar at auts vienlaic gi lietot vienas bieži lietot s profilakses z les (b ta blokatorus, kalcija kan la blokatoru/benzociklohept na l dzek us, antidepressantus, antikonvulsantus). Pavisam 30% pacientu iepriekš bija lietojuši topiram tu un 15% onabotul na toks nu A. Kop 1034 pacienti pabeidza 12 ned u ilgu, dubultaklo rst šanas periodu.

Prim rais efektivit tes m r a krit rijs bija vid j izmai a no s kumst vok a m neša vid jo dienu skait ar galvass p m, kas bija vismaz vid ji smagas, 12 ned u ilgaj rst šanas period . Galvenie sekund rie m r a krit rijī bija vismaz 50% liela samazin juma sasniegšana no s kumst vok a m neša dienu ar galvass p m, kuras bija vismaz vid ji smagas, skait (50% ar atbildes reakciju), vid j izmai a no s kumst vok a pacienta zi otaj HIT-6 r d t j un izmai as no s kumst vok a m neša vid j dienu skait , kad tika lietotas z les pret ak t m galvass p m. Fremanezumaba devas rež ms gan reizi m nes , gan reizi gada ceturksn demonstr ja statistiski noz m gu un kl niski b tisku uzlabojumu no s kumst vok a, sal dzinot ar placebo, galvenajos m r a krit rijos (skat t 3. tabulu). Iedarb ba tika nov rota jau pirmaj m nes un tika uztur ta vis rst šanas period (skat t 2. att lu).

2. attēls. Vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa vidējā mēneša dienu ar galvassāpēm skaitā, kuras bija vismaz vidēji smagas, 2. pētījumā

Vidējais izmaiņu skaits (vidējais dienu ar galvassāpēm skaits, kas ir vismaz vidēji smagas, skaits mēnesī): placebo: 13,3, AJOVY reizi gada ceturksnī: 13,2; AJOVY reizi mēnesī: 12,8.

3. tabula. Galvenie efektivitātes iznākumi 2. pētījumā par hronisku migrēnu

Efektivitātes mērķa kritērijs	Placebo (n=371)	Fremanezumabs 675 mg reizi gada ceturksnī (n=375)	Fremanezumabs 225 mg reizi mēnesī ar 675 mg sākuma devu (n=375)
MHD			
Vidējais izmaiņu skaits ^a (95% TI)	-2,5 (-3,06; -1,85)	-4,3 (-4,87; -3,66)	-4,6 (-5,16; -3,97)
TD (95% CI) ^b	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
Sākumstāvoklis (SN)	-	-	-
<i>R² tvdc (ucnf/kpqv'ct" placebo)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
MMD			
Vidējais izmaiņu skaits ^a (95% TI)	-3,2 (-3,86; -2,47)	-4,9 (-5,59; -4,20)	-5,0 (-5,70; -4,33)
TD (95% CI) ^b	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
Sākumstāvoklis (SN)	-	-	-
<i>R² tvdc (ucnf/kpqv'ct placebo)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
50% atbildes reakcijas rādītājs MHD			
Proporcija Ψ% ^β	18,1%	37,6%	40,8%
<i>R² tvdc (ucnf/kpqv'ct placebo)</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
75% atbildes reakcijas rādītājs MHD			
Proporcija Ψ% ^β	7,0%	14,7%	15,2%
<i>R² tvdc (ucnf/kpqv'ct placebo)</i>	-	<i>p=0,0008</i>	<i>p=0,0003</i>
HIT-6 kopā	-4,5 (-5,38; -3,60)	-6,4 (-7,31; -5,52)	-6,7 (-7,71; -5,97)

Vid j izmai a ^a (95% TI) S kumst voklis (SN)	64,1 (4,79)	64,3 (4,75)	64,6 (4,43)
<i>R'x tvdc "ucnf /kpqv'ct placebo"</i> ^a	-	<i>p=0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
MAHMD Vid j izmai a ^a (95% TI) TD (95% TI) ^b S kumst voklis (SN)	-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>R'x tvdc "ucnf /kpqv'ct"</i> ^a	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>

TI = ticam bas intervāls; HIT-6 = galvassāpju ietekmes tests (*Headache Impact Test*); MAHMD = mēneša dienu skaits, kad lietotas zāles pret akūtu galvassāpni (*monthly acute headache medication days*); MHD = mēneša dienu ar vismaz vidēji smagu galvassāpni skaits (*monthly headache days of at least moderate severity*); MMD = mēneša dienas ar migrānu (*monthly migraine days*); SN = standartnovirze; TD = rīstīšanas atšķirība (*treatment difference*)

a Visiem mērķiem ir jāizmanto un TI ir balstīti uz ANCOVA modeli, kas ietver rīstīšanu, dzimumu, reģionu un profilaktisko zāļu lietošanu s kumst voklī (j / n) kā fiksētus ietekmi un saistītos kumst voklī vārtību un gadus kopš migrānas sākuma korektkarogām mainīgām.

b rīstīšanas atšķirība ir balstīta MMRM analīzē ar rīstīšanu, dzimumu, reģionu un profilaktisko zāļu lietošanu s kumst voklī (j / n), mēnesi un rīstīšanas mēnesi kā fiksētus ietekmi un saistītos kumst voklī vārtību un gadus kopš migrānas sākuma korektkarogām mainīgām.

Pacientiem ar vienu mēneša vienlaicīgi lietotajiem profilaktiskajiem migrānas zāļu novērtē rīstīšanas atšķirība mēneša dienu ar galvassāpni, kuras bija vismaz vidēji smagas (MHD), skaita samazinājums starp fremanezumabu 675 mg reizi gada ceturksnī un placebo bija -1,3 dienas (95% TI: -2,66; 0,03) un starp fremanezumabu 225 mg 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, novērtē rīstīšanas atšķirība mēneša dienu ar galvassāpni, kas bija vismaz vidēji smagas (MHD), skaita samazinājums starp fremanezumabu 675 mg reizi gada ceturksnī un placebo bija -2,7 dienas (95% TI: -3,88; -1,51) un starp fremanezumabu 225 mg 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 toksu A, novērtē rīstīšanas atšķirība mēneša dienu ar galvassāpni, kas bija vismaz vidēji smagas (MHD), skaita samazinājums starp fremanezumabu 675 mg reizi gada ceturksnī un placebo bija -1,3 dienas (95% TI: -3,01; -0,37) un starp fremanezumabu 225 mg reizi mēnesī (ar 675 mg sākuma devu) un placebo bija -2,0 dienas (95% TI: -3,84; -0,22).

Aptuveni 52% pacientu pētījumā pirmoreizi lietoja zāles pret akūtu galvassāpni. Novērtē rīstīšanas atšķirība mēneša dienu ar galvassāpni, kas bija vismaz vidēji smagas (MHD), skaita samazinājums starp fremanezumabu 675 mg reizi gada ceturksnī un placebo šiem pacientiem bija -2,2 dienas (95% TI: -3,14; -1,22) un starp fremanezumabu 225 mg reizi mēnesī (ar 675 mg sākuma devu) un placebo bija -2,7 dienas (95% TI: -3,71; -1,78).

Klīniskā iedarbība 50% pacientu

Epizodiskas un hroniskas migrānas pacientiem iedarbība tika uzskatīta līdz 12 papildu mēnešiem ilgtermiņā pētījumā (3. pētījums), kurā pacienti sāka ar 225 mg fremanezumaba reizi mēnesī vai 675 mg reizi gada ceturksnī. 79% pacientu 3. pētījumā pabeidza 12 mēnešu rīstīšanas periodu. Apkopojot abus devu režīmus, pēc 15 mēnešiem tika novērtēti 6,6 dienu ar migrānu samazinājums mēnesī, salīdzinot ar 1. pētījuma un 2. pētījuma s kumst vokli. 61% pacientu, kuri pabeidza 3. pētījumu, sasniedza 50% atbildes reakciju pētījuma pabeidzē mēnesī. 15 mēnešu apvienotajā rīstīšanas periodā netika novēroti drošuma signāli.

Igm-likvācija

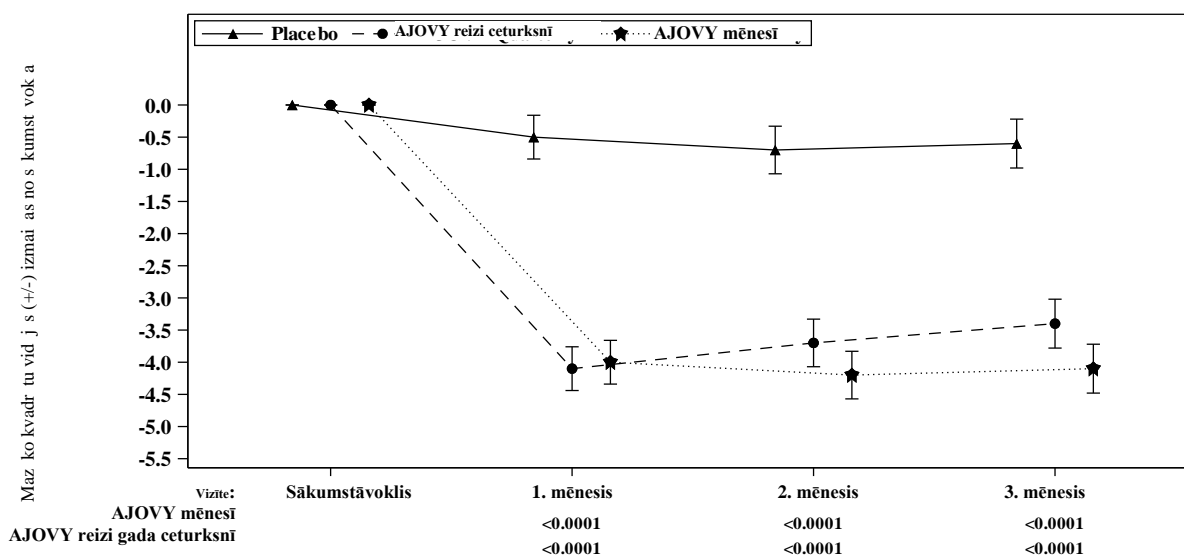
Fremanezumaba efektivitāte un drošums tika demonstrēti neatkarīgi no vecuma, dzimuma, rases, citu vienlaicīgi lietotām profilaksēm (beta blokatori, kalcija kanālu blokatori/benzocikloheptīns, antidepresanti, antikonvulsanti), topiramāta vai onabotulnā toksa A lietošanas pret migrānu anamnēzi un zupu rīgas lietošanas pret galvassāpēm. Dati par fremanezumaba lietošanu pacientiem vecumā >65 gadiem (2% pacientu) ir ierobežoti.

Italkalcitonīns

Fremanezumaba efektivitāte un drošums kopumā 838 epizodiskās un hroniskās migrānas pacientiem ar pierādītu nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem līdzīgiem iepriekšējām migrānas profilaksēm zupu grupā tika novērtēta randomizētā pētījumā (4. pētījums), kas sastāvēja no 12 nedēļu ilgā dubultakla, placebo kontrolētās ārstēšanas perioda, kam sekoja 12 nedēļu ilgā atklātās ārstēšanas periods.

Primārais efektivitātes mērķis bija vidējais izmaiņas vidējā dienu skaitā mēnesī, kad bija migrāna, salīdzinot ar sākotnējiem, 12 nedēļu ilgaj dubultaklā ārstēšanas periodā. Galvenie sekundārie mērķi bija vismaz 50% liela samazinājuma sasniegšana ikmēneša dienu skaitā, kad bija migrāna, salīdzinot ar sākotnējiem, vidējā dienu skaitā mēnesī, kad bija galvassāpes, kuras bija vismaz vidējā smagā, un izmaiņas salīdzinot ar sākotnējiem mēneša vidējā dienu skaitā, kad tika lietotas zāles pret akūtu galvassāpēm. Fremanezumaba devas režīms gan reizi mēnesī, gan reizi ceturksnī uzrādīja statistiski nozīmīgu un klīniski būtisku uzlabojumu, salīdzinot ar sākotnējiem un placebo, attiecībā uz galvenajiem mērķiem. Tādēļ 4. pētījuma rezultāti atbilst iepriekšējai efektivitātes pētījumu galvenajiem atradumiem turklāt pierāda efektivitāti arī ārstēšanas migrānas gadījumā, ieskaitot vidējā ikmēneša dienu ar migrānu (*monthly migraine days* – MMD) skaitu par -3,7 (95% TI: -4,38; -3,05), lietojot fremanezumabu reizi ceturksnī, un par -4,1 (95% TI: -4,73; -3,41), lietojot fremanezumabu reizi mēnesī, salīdzinot ar -0,6 (95% TI: -1,25; 0,07) pacientiem, kas tika ārstēti ar placebo. 12 nedēļu ilgā ārstēšanas periodā 34% pacientu, kas tika ārstēti ar fremanezumabu reizi ceturksnī, un 34% pacientu, kas tika ārstēti ar fremanezumabu reizi mēnesī, tika panākts MMD skaita samazinājums par vismaz 50%, salīdzinot ar 9% pacientu, kas tika ārstēti ar placebo (p<0,0001). Iedarbība tika novērojama jau pirmajam mēnesim un tika uzturēta visu ārstēšanas periodu (skatīt 3. attēlu). Šēnu mēnešu ārstēšanas periodā netika novēroti drošuma signāli.

3. attēls. Vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa vidējā mēneša dienu ar migrānu skaitā 4. pētījumā



Vidējais sākotnējais dienu skaits mēnesī, kad bija migrāna: placebo: 14,4; AJOVY reizi ceturksnī: 14,4; AJOVY reizi mēnesī: 14,4.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus AJOVY vienlaicīgi vai vairākos pediatrikālās populācijas apakšgrupās migrācijas radītāju galvaspriejuma profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas 225 mg un 675 mg fremanezumaba ievadīšanas subkutāni medikamentais laiks līdz maksimālajai koncentrācijai (t_{max}) veselām personām bija 5 un 7 dienas. Fremanezumaba absolūtā biopieejamība pēc 225 mg un 900 mg subkutānas ievadīšanas veselām personām bija 55% (SD 23%) līdz 66% (SD 26%). Devu proporcionalitāte, balstoties uz populācijas farmakokinētiku, tika novērota starp 225 mg un 675 mg devu. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta aptuveni 168 dienās (aptuveni 6 mēnešos), lietojot 225 mg devu reizi mēnesī un 675 mg devu reizi gada ceturksnī. Medikaments uzkrājas attiecībā, lietojot devu reizi mēnesī un reizi gada ceturksnī, ir attiecīgi aptuveni 2,4 un 1,2.

Izkliede

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

Biotransformācija

Līdzīgā kārtībā citām monoklonālajām antivielām ir sagaidāms, ka fremanezumabu noārdīs enzīmas proteolīzes ceļā mazos peptīdus un aminoskābes.

Eliminācija

Pieņemot, ka pēc modeļa aprēķinātā biopieejamība pacientu populācijai ir 66% (\pm SN 26%), centrālās klirensa tipiskam pacientam pēc fremanezumaba 225 mg, 675 mg un 900 mg ievadīšanas subkutāni bija 0,09 l/dien (23,4% CV). Iegūtie mazie peptīdi un aminoskābes var tikt atkārtoti izmantoti ķermeņa proteīnu sintēzē *de novo* vai izvadīti ar nierēm. Fremanezumaba novērtais eliminācijas pusperiods ir 30 dienas.

Pašas populācijas

Populācijas farmakokinētiskās analīzē, kurā izvērtēja vecumu, rasi, dzimumu un ķermeņa masu, tika veikta ar datiem no 2546 pētījuma personām. Ir sagaidāms, ka zemākajam ķermeņa masas kvartīlā (43,5 līdz 60,5 kg) zāļu iedarbība būs aptuveni divas reizes lielāka nekā augstākajam ķermeņa masas kvartīlā (84,4 līdz 131,8 kg). Tomēr ķermeņa masai nenovērojama ietekme uz klirensa efektivitāti iedarbības-atbildes reakcijas analīzēs epizodiskās un hroniskās migrācijas pacientiem. Fremanezumabam nav nepieciešama devas pielāgošana. Dati par zāļu iedarbības un efektivitātes sakarību pacientiem ar ķermeņa masu >132 kg nav pieejami.

Pkgtw'xc'cnpw'fctd dcu'tcwe lwo k

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 (eGF <30 ml/min/1,73 m²) pētījumi nav veikti. AJOVY klīniskajos pētījumos apkopotā datu populācijas farmakokinētiskās analīzē neuzrādīja farmakokinētiskās atšķirības pacientiem ar viegļiem līdz vidējiem smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru vai aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkarotību no devas toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par nepašiem riskiem cilvēkiem.

Fremanezumabs ir monoklonālais antivēlālis, tādēļ nav veikti genotoksicitātes vai kancerogenitātes pētījumi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna hidrohlora monohidrāts
Saharozs
Etilēndiamīntetraetiķskābes (EDTA) dihidrāts
Polisorbāts 80 (E 433)
dens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasalda.

Pilnšīrcei vai pildspalvveida pilnšīrcei uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

AJOVY var uzglabāt nedzēstus līdz 24 stundām līdz 25 °C temperatūrā. AJOVY ir jāiznīcina, ja tas ir bijis ārpus ledusskapja ilgāk par 24 stundām.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšīrce

1,5 ml šīdums 2,25 ml stikla (1. klases) šīrcē ar virzuli aizbāzī (brombutilgumija) un adatu.

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

Pildspalvveida pilnšīrce

Pildspalvveida pilnšīrce, kas satur 1,5 ml šīduma 2,25 ml stikla (1. klases) šīrcē ar virzuli aizbāzī (brombutilgumija) un adatu.

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lietošanas instrukcija

Ir precīzi un soli pa solim jāievieš lietošanas instrukcijas beigās pievienotie detalizētie lietošanas norādījumi.

Pilnširce un pildspalvveida pilnširce ir tikai vienreizējai lietošanai.

AJOVY nedrīkst lietot, ja šūdums ir duļains, ir mainījies krāsu vai saturdaļiņas.

AJOVY nedrīkst lietot, ja šūdums ir bijis sasalis.

Pilnširči un pildspalvveida pilnširči nedrīkst krāt.

Iznīcināšana

Neizlietot svaigās vai izlietotie materiālijāznīcināt atbilstoši vietējiem prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Pilnširce

EU/1/19/1358/001 – 1 pilnširce

EU/1/19/1358/002 – 3 pilnširces

Pildspalvveida pilnširce

EU/1/19/1358/003 – 1 pildspalvveida pilnširce

EU/1/19/1358/004 – 3 pildspalvveida pilnširces

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 28. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI 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. BIOLOĢISKI 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

Druk taj lietošanas instrukcijā norāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zīles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zīļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

Šo zīļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē 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 Zīļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības pašniekam jāiesniedz šo zīļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības pieņemšanas.

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

€ **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

€ pēc Eiropas Zīļu aģentūras pieprasījuma;

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

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS – PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AJOVY 225 mg šķidrumi injekcijām pilnšļircē
fremanezumabum

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

Viena pilnšļirce satur 225 mg fremanezumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna hidrohlora monohidrāts, saharoze, etilnātrija tetracetāts bez (EDTA) dihidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķidrumi injekcijām
1 pilnšļirce ar 1,5 ml šķidruma
3 pilnšļirces ar 1,5 ml šķidruma

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai.

ATVAIRĒGI
PACELTĀ VEIDĀ

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

AJOVY ir jāiznīcina, ja tas ir bijis ārpus ledusskapja ilgāk par 24 stundām.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglab t ledusskap .

Nesasald t.

Uzglab t pilnš irci r j iepakojum , lai pasarg tu no gaismas.

Uzglab t pilnš irces r j iepakojum , lai pasarg tu no gaismas.

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

V cija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1358/001 1 pilnš irce

EU/1/19/1358/002 3 pilnš irces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

AJOVY š irce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D sv trkods, kur iek auts unik ls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES 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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS – PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AJOVY 225 mg šķidrumi injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
fremanezumabum

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

Viena pildspalvveida pilnšīrce satur 225 mg fremanezumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna hidrohlora monohidrāts, saharoze, etilnātrija tetracetāts bez (EDTA) dihidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķidrumi injekcijām
1 pildspalvveida pilnšīrce ar 1,5 ml šķidruma
3 pildspalvveida pilnšīrces ar 1,5 ml šķidruma

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutāni lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai.

ATVAIRĒTĀ VEIDĀ
PACELTĀ VEIDĀ

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzam un nepieejam vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

AJOVY ir jāiznīcina, ja tas ir bijis rūpīgi ledusskapī ilgāk par 24 stundām.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglab t ledusskap .

Nesasald t.

Uzglab t pildspalvveida pilnš irci r j iepakojum , lai pasarg tu no gaismas.

Uzglab t pildspalvveida pilnš irces r j iepakojum , lai pasarg tu no gaismas.

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

V cija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1358/003 1 pildspalvveida pilnš irce

EU/1/19/1358/004 3 pildspalvveida pilnš irces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

AJOVY pildspalvveida pilnš irce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D sv trkods, kur iek auts unik ls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 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 pilnšļircē Fremanezumabum

Šis zāļu lietošanas instrukcija ir papildu uzraudzība. Tā jālasa, ja Jums ir jāidentificē jaunas informācijas par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādu novērotajiem blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs parādīt.
- 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 līdzīga slimība.
- 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, zāles, kas satur aktīvo vielu fremanezumabu, tas ir monoklonālā antivielas, olbaltumvielas veids, kas atpazīst un piesaista noteiktus mērķus.

Kā AJOVY darbojas

Ar kalcitonīna gēnu saistīts peptīds (*calcitonin gene related peptide*, CGRP) ir viela, kas organismā darbojas ar nosaukumu migrācijas stimulējošais faktors. Fremanezumabs piesaista CGRP un tādējādi kavē tā darbību. Šī kavējošā ietekme uz CGRP darbību novērš migrācijas līniju rašanos.

Kādam nolūkam lieto AJOVY

AJOVY lieto migrācijas novēršanai pieaugušajiem, kam ir vismaz 4 dienas ar migrāciju saistītas sāpes.

Kāds ir ieguvums no AJOVY lietošanas

AJOVY samazina migrācijas līniju biežumu un dienu ar galvassāpju skaitu. Šīs zāles arī samazina darbnespēju un samazina zāļu lietošanas nepieciešamību migrācijas līniju ārstēšanai.

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 sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jums pēc AJOVY injekcijas rodas alerģiskas reakcijas simptomi, piemēram, ādas apsārtums, apgrūtināta elpošana, lūpu un mēles tūska vai smagi izteikti izsitumi, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pirms šo zāļu lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijusi sirds un asinsvadu slimība (sirds un asinsvadu traucējumi), jo AJOVY nav paredzēts 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 paredzēts šajās vecuma grupās.

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 ar 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 kāda ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

AJOVY satur nātriju

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

3. Kā lietot AJOVY

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

AJOVY ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija). Ārsti vai medmāsa izskaidros Jums vai Jūsu aprūpētājam, kā veikt injekciju. Neinjicējiet AJOVY, kam ārsti vai medmāsa nav apmēcjuši Jūs vai aprūpētāju injekciju veikšanai.

Pirms AJOVY lietošanas uzmanīgi izlasiet „Injicēšanas norādījumus” par pilnšārces lietošanu.

Cik daudz injicēt un kad veikt injekciju

Ārsti ar Jums apspriedīsies un izlems Jums vispiemērotāko devu režīmu. Ir pieejamas divas ieteiktās devu izvēles:

- viena injekcija (225 mg) vienu reizi mēnesī (deva reizi mēnesī) vai
- trīs injekcijas (675 mg) vienu reizi 3 mēnešos (deva reizi gada ceturksnī)

Ja Jums paredzēta deva ir 675 mg, veiciet trīs injekcijas vienu pēc otras dažādās injekcijas vietās.

Lai vieglāk būtu atcerēties nākamās devas laiku un palīdzētu Jums neizlaist devu vai neievadīt nākamā devu pārāk tri, lietojiet atgādinājumu sistēmu, piemēram, piezīmēšanas kalendāru vai dienasgrāmatu.

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 atcerāties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja neesat drošs, kad veikt AJOVY injekciju, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Jums ir k di jaut jumi par šo z u lietošanu, jaut jiet rstam, farmaceitam vai medm sai.

4. Iespējamās blakusparādības

T pat k visas z les, š s z les var izrais t blakuspar d bas, kaut ar ne visiem t s izpaužas.

Var rasties t l k min t s vieglas l dz vid ji smagas, slaic gas d as reakcijas ap injekcijas vietu:

oti bieži (var izpausties vair k nek 1 no 10 cilv kiem)

S pes, saciet jums vai aps rtums injekcijas viet

Bieži (var izpausties l dz 1 no 10 cilv kiem)

Nieze injekcijas viet

Ret k (var izpausties l dz 1 no 100 cilv kiem)

Izsitumi injekcijas viet

Aler iskas reakcijas, piem ram, izsitumi, t ska vai n trene (skat t 2. punktu)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebk d as blakuspar d bas, konsult jieties ar rstu, farmaceitu vai medm su. Tas attiecas ar uz iesp jamaj m blakuspar d b m, kas nav min tas šaj instrukcij . J s varat zi ot par blakuspar d b m ar tieši, izmantojot V pielikum min to nacion l s zi ošanas sist mas kontakinform ciju. Zi ojojot par blakuspar d b m, J s varat pal dz t nodrošin t daudz plaš ku inform ciju par šo z u drošumu.

5. Kā uzglabāt AJOVY

Uzglab t š s z les b rniem neredzam un nepieejam viet .

Nelietot š s z les p c der guma termi a beig m, kas nor d ts uz š irces mar juma un r j iepakojum a p c „EXP”. Der guma termi š attiecas uz nor d t m neša p d jo dienu.

Uzglab t ledusskap (2°C – 8°C). Nesasald t.

Uzglab t pilnš irci r j iepakojum , lai pasarg tu z les no gaismas.

Š s z les var iz emt no ledusskapja un uzglab t l dz 25 °C temperat r laika periodu l dz 24 stund m. Z les ir j izn cina, ja t s ir bijušas rpus ledusskapja ilg k par 24 stund m.

Nelietojiet š s z les, ja paman t, ka r jais iepakojums ir bijis atv rts, š irce ir boj ta vai z les ir du ainas, main jušas kr su vai satur da i as.

Š irce ir paredz ta tikai vienreiz jai lietošanai.

Neizmetiet z les kanaliz cij vai sadz ves atkritumos. Vaic jiet farmaceitam, k izmest z les, kuras vairs nelietojat. Šie pas kumi pal dz s aizsarg t apk rt jo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko AJOVY satur

- Akt vāciņš ir fremanezumabs.
Katra pilnš irce satur 225 mg fremanezumaba.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, etilendiamīntetraetiķskābe (EDTA) dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

AJOVY ārējais izskats un iepakojums

AJOVY ir šķīdums injekcijām (injekcija) pilnš irce ar fiksētu injekcijas adatu blisterī.

AJOVY ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums. Katra pilnš irce satur 1,5 ml šķīduma.

AJOVY ir pieejams iepakojumā pa 1 vai 3 pilnš irce m. 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 vietnē pieejamajiem kontaktiem:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Телефон: +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

Nederland

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

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
: +30 211 880 5000

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 (0)1912 7700

Ísland

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics fili le Latvij
Tel: +371 673 23 666

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 Oy
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

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

Citi informācijas avoti

S k ka inform cija par š m z l m ir pieejama Eiropas Z ū a ent ras t mek a vietn :
<http://www.ema.europa.eu>.

Injicēšanas norādījumi

AJOVY 225 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē Fremanezumabum

Pirms AJOVY pilnšļirces lietošanas izlasiet un rūpīgi ievērojiet secīgos norādījumus.

Svarīga informācija:

- € AJOVY pilnšļirce ir paredzēta vienreizīgai lietošanai.
- € Katra AJOVY pilnšļirce satur 225 mg fremanezumaba. Atkarībā no Jūsu devas Jums būs jālieto 1 pilnšļirce vai 3 pilnšļirces.
- € AJOVY injicēšanas vieta (subkutāna injekcija). Jūs nedrīkstāt veikt injekciju sev, kam ir rētas vai medmāsa, nevis Jūs apmācījis injicēšanas veikšanu.
- € Rūpīgi izlasiet AJOVY lietošanas instrukciju, lai uzzinātu vairāk par savām zālēm.
- € **Nekādā gadījumā** neatvelciet virzuli, jo tas var salauzt pilnšļirci.
- € **Nekratiet** pilnšļirci.
- € **Nekavējoties ievietojiet iepakojumu atpakaļ ledusskapī**, ja tajā vēl atrodas neizlietotas pilnšļirces.

AJOVY pilnšļirces daļas

1. solis. Sagatavošanās injekcijai

- a) **Sagatavojiet šeit minētos materiālus, kas nepieciešami injekcijai:**
 - 4 1 vai 3 AJOVY pilnšļirces, lai varētu veikt 1 vai 3 injekcijas, atkarībā no Jūsu devas;
 - 4 1 spirta salvēte katrai injekcijai;
 - 4 1 marles vai vates tampons katrai injekcijai;
 - 4 1 tvertne aso priekšmetu izmešanai vai tvertne, kas izturīga pret caurduršanu.
- b) **Nolieciet sagatavotos materiālus uz tīras, līdzenas virsmas.**
- c) **Uzgaidiet 30 minūtes, lai AJOVY sasiltu līdz istabas temperatūrai, lai samazinātu injekcijas laikā izjusto diskomfortu.**
 - 4 **Neatstājiet** pilnšļirci tiešos saules staros.
 - 4 **Nesildiet** pilnšļirci mikroviļņu krāsnī vai jebkur citā karstuma avotā.
- d) **Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un labi nosusiniet ar tīru dvieli.**
- e) **Apskatiet AJOVY pilnšļirci.**
 - 4 Pārbaudiet šļirces marķējumu. Uz marķējuma ir jābūt redzamam nosaukumam AJOVY.
 - 4 Pārbaudiet, vai zāles šļircē ir dzidras un bezkrāsainas vai gaiši dzeltenas.

- 4 Pilnš irce var būt redzami nelieli gaisa burbulīši. Tas ir pieņemami.
- 4 **Nelietojiet** pilnš irci, ja redzat kaut ko no sekojošā:
 - Š Š irce izskatās bojāta.
 - Š Ir beidzies derīguma termiņš.
 - Š Zāles ir duļainas, mainījušas krāsu vai saturdaļiņas.

f) Izvēlieties injekcijas vietu.

- 4 **Izvēlieties** injekcijas vietu šādā secībā:
 - Š **Vēdera** apvidū (vēdera dobuma rajonā), izvairoties no apmēram 5 cm joslas ap nabu
 - Š **Augšstilba priekšpusē**, apmēram 5 cm virs ceļa un 5 cm zem cirkšņa
 - Š **Augšdelma** aizmugurē, augšējās aizmugures daļās gludajā apvidū
- 4 Ja ir nepieciešamas vairākas injekcijas, tās var veikt tajās pašās vietās vai dažādās vietās (vēderā, augšstilbā, augšdelmā), taču izvairieties no injekcijas veikšanas precīzi tajās pašās vietās.

g) Notīriet injekcijas vietu.

- 4 Notīriet izvēlēto vietu ar jaunu spirta salveti.
- 4 Pirms injekcijas pagaidiet 10 sekundes, lai āda nožūtu.
- 4 **Neinjicējiet** AJOVY vietās, kas ir jutīga, apsārtusi, karsta, ar zilumiem, sacietējušas, ar tetovējumiem, rētām vai strijām.

2. solis. Injekcijas veikšana

a) Noņemiet adatas vāciņu un tūlīt to izmetiet.

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

b) Injicējiet, veicot 4 soļus, kas aprakstīti tālāk.

1. Viegli saspiediet vismaz 2,5 cm iepriekš notrt s das.	2. Ieduriet adatu 45° līdz 90° le saspiešanas apgabal .	3. Līdziniet iebdiet virzuli.	4. Iebdiet virzuli līdz pašam galam, kam r tas atduras, lai injicētu visu z u devu.

c) Izņemiet adatu no ādas.

- 4 Pēc visas z u devas injicēšanas izvelciet adatu taisni r .
- 4 **Neuzlieciet** vaciņu atpakaļ uz adatas, lai izvairītos no ievainojumiem un infekcijas.

d) Injekcijas vietu nedaudz piespiediet.

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

3. solis. Pilnšļirces likvidēšana

a) Nekavējoties izmetiet pilnšļirci.

- 4 Tūlīt pēc lietošanas ielieciet izmantoto pilnšļirci (ar vāciņu pievienotu adatu) aso priekšmetu izmešanas tvertnē .
- 4 **Neizmetiet** (nelikvidējiet) atsevišķas adatas, šļirces vai pilnšļirces sadzīvotus atkritumos.
- 4 **Nenododiet atkārtotai pārstrādei** pilno aso priekšmetu izmešanas tvertni.

b) Jautājiet 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 pilnšļirci, lai injicētu pilnu devu.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

AJOVY 225 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē Fremanezumabum

Šis zāļu lietošanas rokraksts ir papildu uzraudzība. Tas jālasa, ja Jūs neesat iepriekš identificējis jaunu ko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādu jaunu rotāciju blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs parādīt.
- 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 līdzīga slimība.
- 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, zāles, kas satur aktīvo vielu fremanezumabu, tas ir monoklonālā antivielas, olbaltumvielas veids, kas atpazīst un piesaista noteiktus mērķus.

Kā AJOVY darbojas

Ar kalcitonīna gēnu saistīts peptīds (*calcitonin gene related peptide*, CGRP) ir viela, kas organismā darbojas ar nosaukumu migrācijas stimulējošais faktors. Fremanezumabs piesaista CGRP un tādējādi kavē tā darbību. Šī kavējošā ietekme uz CGRP darbību novērš migrācijas līniju rašanos.

Kādam nolūkam lieto AJOVY

AJOVY lieto migrācijas novēršanai pieaugušajiem, kam ir vismaz 4 dienas ar migrāciju saistītas sāpes.

Kāds ir ieguvums no AJOVY lietošanas

AJOVY samazina migrācijas līniju biežumu un dienu ar galvassāpju skaitu. Šīs zāles arī samazina darbnespēju un samazina zāļu lietošanas nepieciešamību migrācijas līniju ārstēšanai.

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 sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jums pēc AJOVY injekcijas rodas alerģiskas reakcijas simptomi, piemēram, ādas apsārtums, apgrūtināta elpošana, lūpu un mēles tūska vai smagi izteikti izsitumi, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pirms šo zāļu lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijusi sirds un asinsvadu slimība (sirds un asinsvadu traucējumi), jo AJOVY nav piemērots 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 piemērots šajās vecuma grupās.

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 ar 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 kāda ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

AJOVY satur nātriju

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

3. Kā lietot AJOVY

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

AJOVY ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija). Ārsti vai medmāsa izskaidros Jums vai Jūsu aprūpētājam, kā veikt injekciju. Neinjicējiet AJOVY, kam ārsti vai medmāsa nav apmēcjuši Jūs vai aprūpētāju injekciju veikšanai.

Pirms AJOVY lietošanas uzmanīgi izlasiet „Injicēšanas norādījumus” par pildspalvveida pilnšārces lietošanu.

Cik daudz injicēt un kad veikt injekciju

Ārsti ar Jums apspriedīsies un izlems Jums vispiemērotāko devu režīmu. Ir pieejamas divas ieteiktās devu izvēles:

- viena injekcija (225 mg) vienu reizi mēnesī (deva reizi mēnesī) vai
- trīs injekcijas (675 mg) vienu reizi 3 mēnešos (deva reizi gada ceturksnī)

Ja Jums paredzēta deva ir 675 mg, veiciet trīs injekcijas vienu pēc otras dažādās injekcijas vietās.

Lai vieglāk būtu atcerēties nākamās devas laiku un palīdzētu Jums neizlaist devu vai neievadīt nākamās devu pārāk tri, lietojiet atgādinājumu sistēmu, piemēram, piezemes kalendru vai dienasgrāmatu.

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 drošs, kad veikt AJOVY injekciju, 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 vieglas līdz vidēji smagas, sāpīgas reakcijas ap injekcijas vietu:

oti 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 nātrenes (skatīt 2. punktu)

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt AJOVY

Uzglabāt šīs zāles burtiņiem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pildspalvveida šīrces marķējuma un ārējā iepakojuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādīto mēneša periodu.

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

Uzglabāt pildspalvveida pilnšīrši iepakojumā, lai pasargātu zāles no gaismas.

Šīs zāles var izēmt no ledusskapja un uzglabāt līdz 25 °C temperatūrā laika periodu līdz 24 stundām. Zāles ir jāiznīcina, ja tās ir bijušas ārpus ledusskapja ilgāk par 24 stundām.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka ārējais iepakojums ir bijis atvērts, pildspalvveida šīrce ir bojāta vai zāles ir duļainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas.

Pildspalvveida šīrce ir paredzēta tikai vienreizīgai lietošanai.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko AJOVY satur

- Akt vāciņš ir fremanezumabs.
Katra pildspalvveida pilnš irce satur 225 mg fremanezumaba.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlordāmonohidrāts, saharoze, etilendiamīntetraetiķskābe (EDTA) dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

AJOVY ārējais izskats un iepakojums

AJOVY ir šķidrums injekcijām (injekcija) vienas devas pildspalvveida pilnš irce. AJOVY ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķidrums. Katra pildspalvveida pilnš irce satur 1,5 ml šķidruma.

AJOVY ir pieejams iepakojumā pa 1 vai 3 pildspalvveida pilnš ircēm. 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 vietnē pieejamo informāciju:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Телефон: +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

Nederland

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

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
: +30 211 880 5000

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 (0) 1912 7700

Ísland

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics fili le Latvij
Tel: +371 673 23 666

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 Oy
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

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

Citi informācijas avoti

S k ka inform cija par š m z l m ir pieejama Eiropas Z ū a ent ras t mek a vietn :
<http://www.ema.europa.eu>.

Injicēšanas norādījumi

AJOVY 225 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē Fremanezumabum

Pirms AJOVY pildspalvveida pilnšļircē lietošanas izlasiet un rūpīgi ievērojiet secīgos norādījumus.

Svarīga informācija:

- € AJOVY pildspalvveida pilnšļircē ir paredzēta vienreizējai lietošanai.
- € Katra AJOVY pildspalvveida pilnšļircē satur 225 mg fremanezumaba. Atkarībā no Jūsu devas Jums būs jālieto 1 pildspalvveida pilnšļircē vai 3 pildspalvveida pilnšļircē.
- € AJOVY injicē zem ādas (subkutāna injekcija). Jūs nedrīkstāt veikt injekciju sev, kamēr ārsts vai medmāsa nebūs Jūs apmācījis injekcijas veikšanai.
- € Rūpīgi izlasiet AJOVY lietošanas instrukciju, lai uzzinātu vairāk par savām zālēm.
- € **Nekratiet** pildspalvveida pilnšļircē.
- € **Nekavējoties ievietojiet iepakojumu atpakaļ ledusskapī**, ja tajā vēl atrodas neizlietotas pildspalvveida pilnšļircē.

AJOVY pildspalvveida pilnšļircē (pirms lietošanas)

AJOVY pildspalvveida pilnšļircē (pēc lietošanas)

- € Injekcijas laikā zilais virzulis aplūkošanas lodziņā virzīs 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 pelnīgo aizbīdzeni.)

- € Injic jot AJOVY, turiet pildspalvveida pilnš irci t , lai J su roka neaizsegtu apl košanas lodzi u.

1. solis. Sagatavošanās injekcijai

a) Sagatavojiet šeit minētos materiālus, kas nepieciešami injekcijai:

- 4 1 vai 3 AJOVY pildspalvveida pilnš irces, lai var tu veikt 1 vai 3 injekcijas, atkar b no J su devas;
- 4 1 spirta salvete katrai injekcijai;
- 4 1 marles vai vates tampons katrai injekcijai;
- 4 1 tvertne aso priekšmetu izmešanai vai tvertne, kas iztur ga pret caurduršanu.

b) Nolieciet sagatavotos materiālus uz tīras, līdzenas virsmas.

c) Uzgaidiet 30 minūtes, lai AJOVY sasiltu līdz istabas temperatūrai (<30°C), lai samazinātu injekcijas laikā izjusto diskomfortu.

- 4 Neatstājiet pildspalvveida pilnš irci tiešos saules staros.
- 4 Nesildiet pildspalvveida pilnš irci mikrovi u kr sni vai jebkur cit karstuma avot .

d) Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un labi nosusiniet ar tīru dvieli.

e) Apskatiet AJOVY pildspalvveida pilnšļirci.

- 4 P rbaudiet pildspalvveida š irces mar jumu. Uz mar juma ir j b t redzamam nosaukumam AJOVY.
- 4 P rbaudiet, vai z les pildspalvveida š irces apl košanas lodzi ir dzidras un bezkr sainas vai gaiši dzeltenas.
- 4 Pildspalvveida pilnš irc var tu b t redzami nelieli gaisa burbul ši. Tas ir pie emami.
- 4 **Nelieto**jiet pildspalvveida pilnš irci, ja redzat kaut ko no sekojoš :
 - Š Pildspalvveida š irce izskat s boj ta.
 - Š Ir beidzies der guma termi š vai pildspalvveida pilnš irce ir bijusi rpus ledusskapja ilg k par 24 stund m.
 - Š Z les ir du ainas, main jušas kr su vai satur da i as.

f) Izvēlieties injekcijas vietu.

- 4 Izv lieties injekcijas vietu š d s erme a viet s:
 - Š V dera apvid (v dera dobuma rajon), izvairoties no apm ram 5 cm joslas ap nabu
 - Š Augšstilba priekšpus , apm ram 5 cm virs ce a un 5 cm zem cirkš a
 - Š Augšdelma aizmugur , augš j s aizmugures da as gludaj apvid

- 4 Ja ir nepieciešamas vairākas injekcijas, tās var veikt tajā pašā vietā vai dažādās vietās (vairākas, augšstilbā, augšdelmā), taču izvairieties no injekcijas veikšanas precīzi tajā pašā vietā.

g) Notīriet injekcijas vietu.

- 4 Notīriet izvēlēto vietu ar jaunu spirta salveti.
- 4 Pirms injekcijas pagaidiet 10 sekundes, lai atdziest āda.
- 4 **Neinjicējiet** AJOVY vietā, kas ir jutīga, apsārtusi, karsta, ar zilumiem, sacietējusi, ar tetovējumiem, rēķiem vai strijām.

2. solis. Injekcijas veikšana

a) Noņemiet aizsargvāciņu un neuzlieciet to atpakaļ.

- 4 Ar kustību taisnā līnijā noraujiet aizsargvāciņu. **Nerotējiet** to.
- 4 **Neuzlieciet** aizsargvāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnširces, lai izvairītos no ievainojumiem un infekcijas;
- 4 **Nepieskarieties** adatas aizsarga zonai.

b) Injicējiet, veicot soļus, kas aprakstīti tālāk.

- 4 Novietojiet pildspalvveida pilnširci 90° leņķī pret ādu injekcijas vietā.

- 4 Spiediet pildspalvveida pilnširci uz leju un turiet to piespiestu pie ādas apmēram 30 sekundes. **Turpiniet spiest**, līdz tiek pabeigti visi injekcijas soļi.

<p>1. Jūs dzirdat pirmo „klikš i” (tas signaliz injekcijas sūkumu un zilais virzulis sūkusties).</p>	<p>2. Jūs dzirdat otro „klikš i” (apmēram 15 sekundes pēc pirm „klikš a”; zūtinjicšanas laikā virzulis kusties virzien uz aplūkošanas lodziņa apakšu).</p>	<p>3. Uzgaidiet vāļ 10 sekundes (lai būtu drošs, ka ir injicēta visa zūdeva).</p>

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

- 4 Pēc visas zūdevas injicēšanas, t.i., kad zilais virzulis ir aizpildījis aplūkošanas lodziņu un Jūs varat redzēt pelko aizbāzni, izvelciet pildspalvveida pilnšļirci taisni rēno das un nekavējoties izmetiet aso priekšmetu izmešanas tvertnē (skatīt 3. soli).
- 4 Brīdī, kad pildspalvveida pilnšļirce tiek izvilka no ādas, adatas aizsargs atgriežas sūknotnējpozīcij un nofiksējas savā vietā, aizsedzot adatu.
- 4 **Neuzlieciet** aizsargvāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces, lai izvairītos no ievainojumiem un infekcijas.

d) Injekcijas vietu nedaudz piespiediet.

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

3. solis. Pildspalvveida pilnšļirces likvidēšana

a) Nekavējoties izmetiet pildspalvveida pilnšļirci.

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

- 4 **Neizmetiet** (nelikvid jiet) pildspalvveida pilnš irces sadz ves atkritumos.
- 4 **Nenododiet atkārtotai pārstrādei** pilno aso priekšmetu izmešanas tvertni.

b) Jautājiet 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 pilnšļirci, lai injicētu pilnu devu.