

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AJOVY 225 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
AJOVY 225 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Napunjena štrcaljka

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 225 mg fremanezumaba.

Napunjena brizgalica

Jedna napunjena brizgalica sadrži 225 mg fremanezumaba.

Fremanezumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) pomoću tehnologije rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina s pH od 5,5 i osmolalnošću od 320-420 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

AJOVY je indiciran za profilaksu migrene u odraslih koji imaju migrenu najmanje 4 dana na mjesec.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju migrene.

Doziranje

Dostupne su dvije mogućnosti doziranja:

- 225 mg jedanput mjesečno (mjesečno doziranje) ili
- 675 mg svaka tri mjeseca (kvartalno doziranje)

Kod prijelaza na drugi režim doziranja, prvu dozu novog režima treba primijeniti na sljedeći datum doziranja prema rasporedu prethodnog režima.

Kad se započinje s liječenjem fremanezumabom, može se istodobno nastaviti s preventivnim liječenjem migrene, ako liječnik koji propisuje lijek to smatra potrebnim (vidjeti dio 5.1).

Korist od liječenja treba procijeniti unutar 3 mjeseca od početka liječenja. Sve daljnje odluke o nastavku liječenja donose se ovisno o slučaju pojedinog bolesnika. Nakon toga preporučuje se redovito procjenjivati potrebu za nastavkom liječenja.

Propuštena doza

Ako je injekcija fremanezumaba propuštena na planirani datum, doziranje je potrebno nastaviti što je prije moguće prema indiciranoj dozi i režimu. Ne smije se primijeniti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni fremanezumaba u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina. Na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike, nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka AJOVY u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Supkutano.

AJOVY je namijenjen samo za supkutanu injekciju. AJOVY se može ubrizgati u područja abdomena, bedra ili nadlaktice koja nisu osjetljiva, natučena, crvena ili otvrdnula. Za višestruke injekcije, potrebno je mijenjati mjesta primjene injekcije.

Bolesnici mogu davati injekcije sami sebi ako su im zdravstveni radnici pokazali tehniku samoprimjene supkutane injekcije. Za daljnje upute o primjeni, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti

Anafilaktičke reakcije zabilježene su rijetko uz fremanezumab (vidjeti dio 4.8). Reakcije su se većinom javile unutar 24 sata od primjene, ali neke od njih su se javile s odgodom. Bolesnike je potrebno upozoriti na simptome povezane s reakcijama preosjetljivosti. Ako se javi ozbiljna reakcija preosjetljivosti, potrebno je započeti odgovarajuću terapiju, a liječenje fremanezumabom ne smije se nastaviti (vidjeti dio 4.3).

Ozbiljne kardiovaskularne bolesti

Bolesnici s određenim ozbiljnim kardiovaskularnim bolestima bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka o sigurnosti primjene u tih bolesnika.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna klinička ispitivanja interakcija lijeka AJOVY s drugim lijekovima. S obzirom na svojstva fremanezumaba, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima. Nadalje, istodobna primjena terapije za akutnu migrenu (osobito analgetika, ergot alkaloida i triptana) i lijekova za prevenciju migrene tijekom kliničkih ispitivanja nije utjecala na farmakokinetiku fremanezumaba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka AJOVY u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka AJOVY tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se fremanezumab u majčino mlijeko. Poznato je da se ljudski IgG izlučuje u majčino mlijeko tijekom prvih dana nakon porođaja i ubrzo nakon toga smanjuje na niske koncentracije; posljedično tome, ne može se isključiti rizik za dojenčad tijekom tog kratkog razdoblja. Nakon toga, primjena fremanezumaba tijekom dojenja može se razmotriti samo ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti u ljudi. Dostupni neklinički podaci ne ukazuju na učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

AJOVY ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno je više od 2500 bolesnika (više od 1900 bolesnik-godina) bilo liječeno lijekom AJOVY u registracijskim ispitivanjima. Više od 1400 bolesnika bilo je liječeno tijekom najmanje 12 mjeseci.

Često prijavljene nuspojave bile su lokalne reakcije na mjestu injekcije (bol [24%], induracija [17%], eritem [16%] i pruritus [2%]).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i prijava nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. Kategorije učestalosti temelje se na sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane prema učestalosti, počevši od najučestalijih reakcija.

Za lijeka AJOVY utvrđene su sljedeće nuspojave (tablica 1).

Tablica 1: Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	manje često	reakcije preosjetljivosti poput osipa, pruritusa, urtikarije i oticanja
	rijetko	anafilaktička reakcija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrlo često	bol na mjestu injekcije
		induracija na mjestu injekcije
		eritem na mjestu injekcije
	često	pruritus na mjestu injekcije
	manje često	osip na mjestu injekcije

Opis odabranih nuspojava*Reakcije na mjestu injekcije*

Najčešće uočene lokalne reakcije na mjestu injekcije bile su bol, induracija i eritem. Sve lokalne reakcije na mjestu injekcije bile su prolazne i većinom blage do umjerene težine. Bol, induracija i eritem su obično bili uočeni odmah nakon injekcije, dok su se pruritus i osip pojavili unutar medijana od 24 odnosno 48 sati. Sve reakcije na mjestu injekcije nestale su većinom unutar nekoliko sati ili dana. Reakcije na mjestu injekcije uglavnom nisu zahtijevale prekid primjene lijeka.

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti

Anafilaktičke reakcije zabilježene su rijetko. Te reakcije većinom su se javile unutar 24 sata, ali neke od njih su se javile s odgodom.

Imunogenost

U placebom kontroliranim ispitivanjima 0,4% bolesnika (6 od 1701) liječenih fremanezumabom razvilo je protutijela protiv lijeka (engl. *anti-drug antibodies*, ADA). Protutijela su imala nizak titar. Jedan od tih 6 bolesnika razvio je neutralizirajuća protutijela. Kod 12-mjesečnog liječenja protutijela protiv lijeka bila su detektirana u 2,3% bolesnika (43 od 1888) uz 0,95% bolesnika u kojih su se razvila neutralizirajuća protutijela. Sigurnost i djelotvornost fremanezumaba nisu promijenjene uslijed razvoja protutijela protiv lijeka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima intravenski su bile primijenjene doze do 2000 mg bez toksičnosti koja ograničuje dozu (engl. *dose-limiting toxicity*). U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika u pogledu pojave bilo kojih znakova ili simptoma nuspojava i provesti odgovarajuće simptomatsko liječenje ako je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: analgetici, antagonisti peptida povezanog s genom za kalcitonin. ATK oznaka: N02CD03.

Mehanizam djelovanja

Fremanezumab je humanizirano monoklonsko protutijelo IgG2 Δ a/kapa dobiveno od mišjeg prekursora. Fremanezumab se selektivno veže na ligand peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) i blokira vezanje oba izooblika CGRP-a (α - i β -CGRP) na receptor za CGRP. Iako nije poznat točan mehanizam djelovanja kojim fremanezumab sprečava napadaje migrene, vjeruje se da se prevencija migrene postiže njegovim učinkom na modulaciju trigeminalnog sustava. Pokazano je da se razine CGRP-a značajno povisuju tijekom migrene i vraćaju na normalu pri nestanku glavobolje.

Fremanezumab je visoko specifičan za CGRP i ne veže se na vrlo srodne članove obitelji (npr. amilin, kalcitonin, intermedin i adrenomedulin).

Klinička djelotvornost i sigurnost

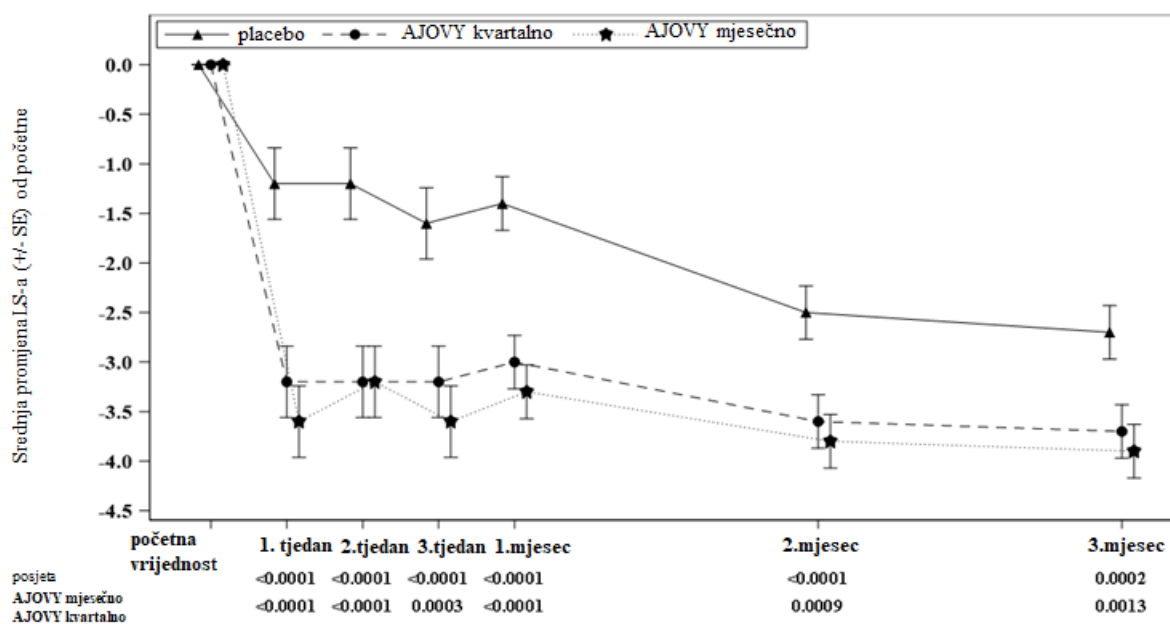
Djelotvornost fremanezumaba bila je ocijenjena u dva randomizirana, 12-tjedna, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III u odraslih bolesnika s epizodnom (Ispitivanje 1) i kroničnom migrenom (Ispitivanje 2). Uključeni bolesnici imali su, prema dijagnostičkim kriterijima Međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD-III), migrenu (sa ili bez aure) u anamnezi najmanje 12 mjeseci. Stariji bolesnici (>70 godina), bolesnici koji koriste opioide ili barbiturate više od 4 dana na mjesec te bolesnici koji su imali infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult i tromboembolijske događaje bili su isključeni.

Ispitivanje epizodne migrene (Ispitivanje 1)

Djelotvornost fremanezumaba kod epizodne migrene bila je ocijenjena u randomiziranom, multicentričnom, 12-tjednom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju (Ispitivanje 1). U ispitivanje su bili uključeni odrasli s anamnezom epizodne migrene (manje od 15 dana s glavoboljom na mjesec). Ukupno je bilo randomizirano 875 bolesnika (742 žene, 133 muškarca) u jednu od tri skupine: 675 mg fremanezumaba svaka tri mjeseca (kvartalno, n=291), 225 mg fremanezumaba jedanput na mjesec (mjesečno, n=290) ili mjesečna primjena placeba (n=294) primijenjenog supkutanom injekcijom. Demografske karakteristike i značajke bolesti na početku ispitivanja bile su ravnomjerno raspoređene i usporedive između skupina ispitivanja. Bolesnici su imali medijan dobi od 42 godine (raspon: od 18 do 70 godina), 85% njih su bile žene, a 80% bijelci. Srednja vrijednost učestalosti migrene na početku ispitivanja iznosila je približno 9 dana s migrenom na mjesec. Bolesnicima je tijekom ispitivanja bilo dozvoljeno uzimati terapiju za akutne glavobolje. Podskupini bolesnika (21%) također je bilo dozvoljeno istodobno primijeniti jedan od uobičajeno korištenih lijekova za preventivnu terapiju (beta-blokatori, blokator kalcijevih kanala/benzociklohepten, antidepresivi, antikonvulzivi). Sveukupno je 19% bolesnika prethodno uzimalo topiramat. Dvostruko slijepo, 12-tjedno razdoblje liječenja završio je ukupno 791 bolesnik.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u pogledu prosječnog mjesečnog broja dana s migrenom tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja. Ključne mjere sekundarnog ishoda bile su postizanje najmanje 50%-tnog smanjenja od početne vrijednosti mjesečnih dana s migrenom (50%-tna stopa terapijskog odgovora), srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti rezultata na testu MIDAS koji ispunjavaju sami bolesnici i promjena u prosječnom mjesečnom broju dana s primjenom lijeka protiv akutne glavobolje u odnosu na početnu vrijednost. I mjesečni i kvartalni režimi doziranja fremanezumaba pokazali su statistički značajno i klinički značajno poboljšanje od početne vrijednosti u usporedbi s placebom za ključne mjere ishoda (vidjeti tablicu 2). Učinak je također nastupio već od prvog mjeseca i održao se tijekom razdoblja liječenja (vidjeti sliku 1).

Slika 1: Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u prosječnom mjesečnom broju dana s migrenom tijekom Ispitivanja 1



Srednja vrijednost na početku ispitivanja (prosječan mjesečni broj dana s migrenom): placebo: 9,1; AJOVY kvartalno: 9,2; AJOVY mjesečno: 8,9

Tablica 2: Ključni ishodi djelotvornosti u Ispitivanju 1 za epizodnu migrenu

Mjera ishoda djelotvornosti	Placebo (n=290)	Fremanezumab 675 mg kvartalno (n=288)	Fremanezumab 225 mg mjesečno (n=287)
MMD			
srednja vrijednost promjene ^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)
početna vrijednost (SD)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
MHD			
srednja vrijednost promjene ^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)
početna vrijednost (SD)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
50%-tna stopa terapijskog odgovora za MMD			
postotak [%]	27,9%	44,4%	47,7%
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo)	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
75%-tna stopa terapijskog odgovora za MMD			
postotak [%]	9,7%	18,4%	18,5%
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo)	-	<i>p</i> =0,0025	<i>p</i> =0,0023
Ukupan MIDAS			

srednja vrijednost promjene ^a (95% CI)	-17,5 (-20,62; -14,47)	-23,0 (-26,10; -19,82)	-24,6 (-27,68; -21,45)
početna vrijednost (SD)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo) ^a	-	<i>p</i> =0,0023	<i>p</i> <0,0001
MAHMD			
srednja vrijednost promjene ^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	-	-1,3 (-1,73; -0,78)	-1,3 (-1,81; -0,86)
početna vrijednost (SD)	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); MAHMD = mjesečni dani primjene lijeka protiv akutne glavobolje (engl. *monthly acute headache medication days*); MHD = mjesečni dani s glavoboljom najmanje umjerene težine (engl. *monthly headache days of at least moderate severity*); MIDAS = ocjena onesposobljenosti uslijed migrene (engl. *Migraine Disability Assessment*); MMD = mjesečni dani s migrenom (engl. *monthly migraine days*); SD = standardna devijacija; TD = terapijska razlika (engl. *treatment difference*)

^a Srednja vrijednost promjene i vrijednosti CI za sve mjere ishoda temelje se na modelu ANCOVA koji je uključivao liječenje, spol, regiju i primjenu lijeka za preventivnu terapiju na početku ispitivanja (da/ne) kao fiksne učinke, a odgovarajuću početnu vrijednost i godine od pojave migrene kao kovarijate.

^b Terapijska razlika temelji se na analizi MMRM s liječenjem, spolom, regijom, primjenom lijeka za preventivnu terapiju na početku ispitivanja (da/ne) i mjesecima liječenja kao fiksnim učincima te odgovarajućom početnom vrijednošću i godinama od pojave migrene kao kovarijatama.

U bolesnika na istodobnoj primjeni drugog lijeka za preventivnu terapiju migrene, terapijska razlika u smanjenju mjesečnih dana s migrenom (MMD) uočena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -1,8 dana (95% CI: -2,95; -0,55), a između fremanezumaba 225 mg mjesečno i placebo -2,0 dana (95% CI: -3,21; -0,86).

U bolesnika koji su prethodno uzimali topiramat, terapijska razlika u smanjenju mjesečnih dana s migrenom (MMD) uočena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -2,3 dana (95% CI: -3,64; -1,00), a između fremanezumaba 225 mg mjesečno i placebo -2,4 dana (95% CI: -3,61; -1,13).

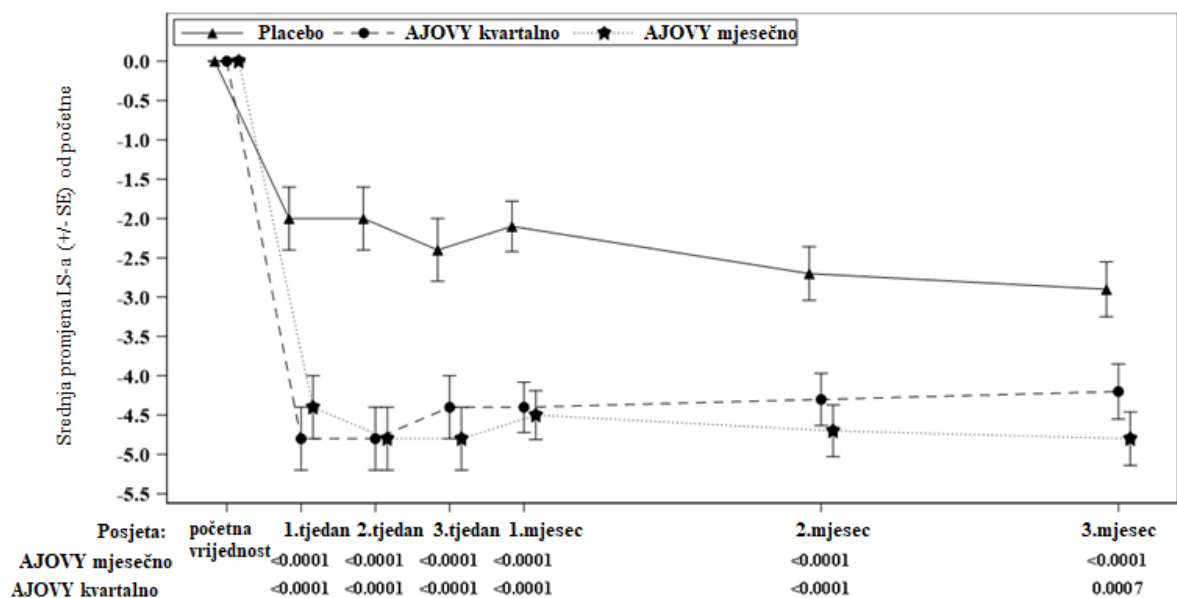
Ispitivanje kronične migrene (Ispitivanje 2)

Fremanezumab je kod kronične migrene bio ocijenjen u randomiziranom, multicentričnom, 12-tjednom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju (Ispitivanje 2). Ispitivana populacija uključivala je odrasle s anamnezom kronične migrene (15 ili više dana s glavoboljom na mjesec). Ukupno je bilo randomizirano 1130 bolesnika (991 žena, 139 muškaraca) u jednu od tri skupine: 675 mg fremanezumaba početne doze nakon koje je uslijedilo 225 mg fremanezumaba jedanput na mjesec (mjesečno, n=379), 675 mg fremanezumaba svaka tri mjeseca (kvartalno, n=376) ili mjesečna primjena placebo (n=375) primijenjenog supkutanom injekcijom. Demografske karakteristike i značajke bolesti na početku ispitivanja bile su ravnomjerno raspoređene i usporedive između skupina ispitivanja. Bolesnici su imali medijan dobi od 41 godinu (raspon: od 18 do 70 godina), 88% njih su bile žene, a 79% bijelci. Srednja vrijednost učestalosti glavobolje na početku ispitivanja iznosila je približno 21 dan s glavoboljom na mjesec (od toga je bilo 13 dana s glavoboljom najmanje umjerene težine). Bolesnicima je tijekom ispitivanja bilo dozvoljeno uzimati terapiju za akutne glavobolje. Podskupini bolesnika (21%) također je bilo dozvoljeno istodobno primijeniti jedan od uobičajeno korištenih lijekova za preventivnu terapiju (beta-blokatori, blokator kalcijevih kanala/benzociklohepten, antidepresivi, antikonvulzivi). Sveukupno je 30% bolesnika prethodno uzimalo topiramat, a 15% njih onabotulinski toksin A. Ukupno je 1034 bolesnika završilo 12-tjedno, dvostruko slijepo razdoblje liječenja.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u pogledu prosječnog mjesečnog broja dana s glavoboljom najmanje umjerene težine tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja. Ključne mjere sekundarnog ishoda bile su postizanje najmanje 50%-tnog smanjenja od početne vrijednosti u pogledu mjesečnih dana s glavoboljom najmanje umjerene težine (50%-tna stopa terapijskog odgovora), srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti rezultata

testa HIT-6 koji ispunjavaju bolesnici i promjena u prosječnom mjesečnom broju dana s primjenom lijeka protiv akutne glavobolje u odnosu na početnu vrijednost. I mjesečni i kvartalni režimi doziranja fremanezumaba pokazali su statistički značajno i klinički značajno poboljšanje od početne vrijednosti u usporedbi s placebom za ključne mjere ishoda (vidjeti Tablicu 3). Učinak je također nastupio već od prvog mjeseca i održao se tijekom razdoblja liječenja (vidjeti sliku 2).

Slika 2: Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u prosječnom mjesečnom broju dana s glavoboljom najmanje umjerene težine za Ispitivanje 2



Srednja vrijednost na početku ispitivanja (prosječan mjesečni broj dana s glavoboljom najmanje umjerene težine): placebo: 13,3; AJOVY kvartalno: 13,2; AJOVY mjesečno: 12,8.

Tablica 3: Ključni ishodi djelotvornosti u Ispitivanju 2 za kroničnu migrenu

Mjera ishoda djelotvornosti	Placebo (n=371)	Fremanezumab 675 mg kvartalno (n=375)	Fremanezumab 225 mg mjesečno uz početnu dozu od 675 mg (n=375)
MHD srednja vrijednost promjene ^a (95% CI) TD (95% CI) ^b početna vrijednost (SD)	-2,5 (-3,06; -1,85) - 13,3 (5,80)	-4,3 (-4,87; -3,66) -1,8 (-2,45; -1,13) 13,2 (5,45)	-4,6 (-5,16; -3,97) -2,1 (-2,77; -1,46) 12,8 (5,79)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placeba) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
MMD srednja vrijednost promjene ^a (95% CI) TD (95% CI) ^b početna vrijednost (SD)	-3,2 (-3,86; -2,47) - 16,3 (5,13)	-4,9 (-5,59; -4,20) -1,7 (-2,44; -0,92) 16,2 (4,87)	-5,0 (-5,70; -4,33) -1,9 (-2,61; -1,09) 16,0 (5,20)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placeba) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
50%-tna stopa terapijskog odgovora za MHD postotak [%]	18,1%	37,6%	40,8%

<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo)	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
75%-tna stopa terapijskog odgovora za MHD			
postotak [%]	7,0%	14,7%	15,2%
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo)	-	<i>p</i> =0,0008	<i>p</i> =0,0003
Ukupan HIT-6			
srednja vrijednost promjene ^a (95% CI)	-4,5 (-5,38; -3,60)	-6,4 (-7,31; -5,52)	-6,7 (-7,71; -5,97)
početna vrijednost (SD)	64,1 (4,79)	64,3 (4,75)	64,6 (4,43)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo) ^a	-	<i>p</i> =0,0001	<i>p</i> <0,0001
MAHMD			
srednja vrijednost promjene ^a (95% CI)	-1,9 (-2,48; -1,28)	-3,7 (-4,25; -3,06)	-4,2 (-4,79; -3,61)
TD (95% CI) ^b	-	-1,7 (-2,40; -1,09)	-2,3 (-2,95; -1,64)
početna vrijednost (SD)	13,0 (6,89)	13,1 (6,79)	13,1 (7,22)
<i>p</i> -vrijednost (naspram placebo) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

CI = interval pouzdanosti; HIT-6 = test utjecaja glavobolje (engl. *Headache Impact Test*); MAHMD = mjesečni dani primjene lijeka protiv akutne glavobolje; MHD = mjesečni dani s glavoboljom od najmanje umjerene težine; MMD = mjesečni dani s migrenom; SD = standardna devijacija; TD = terapijska razlika

^a Srednja vrijednost promjene i vrijednosti CI za sve mjere ishoda temelje se na modelu ANCOVA koji je uključivao liječenje, spol, regiju i primjenu lijeka za preventivnu terapiju na početku ispitivanja (da/ne) kao fiksne učinke, a odgovarajuću početnu vrijednost i godine od pojave migrene kao kovarijate.

^b Terapijska razlika temelji se na analizi MMRM s liječenjem, spolom, regijom, primjenom lijeka za preventivnu terapiju na početku ispitivanja (da/ne) i mjesecima liječenja kao fiksnim učincima te odgovarajućom početnom vrijednošću i godinama od pojave migrene kao kovarijatama.

U bolesnika na istodobnoj primjeni drugog lijeka za preventivnu terapiju migrene, terapijska razlika u smanjenju mjesečnih dana s glavoboljom (MHD) najmanje umjerene težine uočena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -1,3 dana (95% CI: -2,66; 0,03), a između fremanezumaba 225 mg mjesečno uz početnu dozu od 675 mg i placebo bila je -2,0 dana (95% CI: -3,27; -0,67).

U bolesnika koji su prethodno uzimali topiramet, terapijska razlika u smanjenju mjesečnih dana s glavoboljom (MHD) najmanje umjerene težine uočena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -2,7 dana (95% CI: -3,88; -1,51), a između fremanezumaba 225 mg mjesečno uz početnu dozu od 675 mg i placebo bila je -2,9 dana (95% CI: -4,10; -1,78). U bolesnika koji su prethodno primali onabotulinski toksin A, terapijska razlika u smanjenju mjesečnih dana s glavoboljom (MHD) najmanje umjerene težine uočena između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo bila je -1,3 dana (95% CI: -3,01; -0,37), a između fremanezumaba 225 mg mjesečno uz početnu dozu od 675 mg i placebo bila je -2,0 dana (95% CI: -3,84; -0,22).

Približno 52% bolesnika u ispitivanju uzimalo je prekomjernu količinu lijekova za akutnu glavobolju. Uočena terapijska razlika u smanjenju mjesečnih dana s glavoboljom (MHD) najmanje umjerene težine između fremanezumaba 675 mg kvartalno i placebo u tih bolesnika bila je -2,2 dana (95% CI: -3,14; -1,22), a između fremanezumaba 225 mg mjesečno uz početnu dozu od 675 mg i placebo bila je -2,7 dana (95% CI: -3,71; -1,78).

Dugoročno ispitivanje (Ispitivanje 3)

U svih bolesnika s epizodnom i kroničnom migrenom, djelotvornost je bila održana do 12 dodatnih mjeseci u dugoročnom ispitivanju (Ispitivanje 3) u kojem su bolesnici primali 225 mg fremanezumaba mjesečno ili 675 mg kvartalno. U Ispitivanju 3 je 79% bolesnika dovršilo 12-mjesečno razdoblje liječenja. Nakon združivanja podataka iz dvaju režima doziranja bilo je uočeno smanjenje za

6,6 mjesečnih dana s migrenom nakon 15 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost u Ispitivanju 1 i Ispitivanju 2. Od bolesnika koji su završili Ispitivanje 3, njih 61% postiglo je 50%-tni odgovor u posljednjem mjesecu ispitivanja. Tijekom 15-mjesečnog združenog razdoblja liječenja nije uočen sigurnosni signal.

Intrinzični i ekstrinzični faktori

Djelotvornost i sigurnost fremanezumaba bila je dokazana bez obzira na dob, spol, rasu, istodobnu primjenu lijekova za preventivnu terapiju (beta-blokatori, blokator kalcijevih kanala/benzociklohepten, antidepresivi, antikonvulzivi), primjenu topiramata ili onabotulinskog toksina A u prošlosti te pretjeranu primjenu lijekova protiv akutne glavobolje.

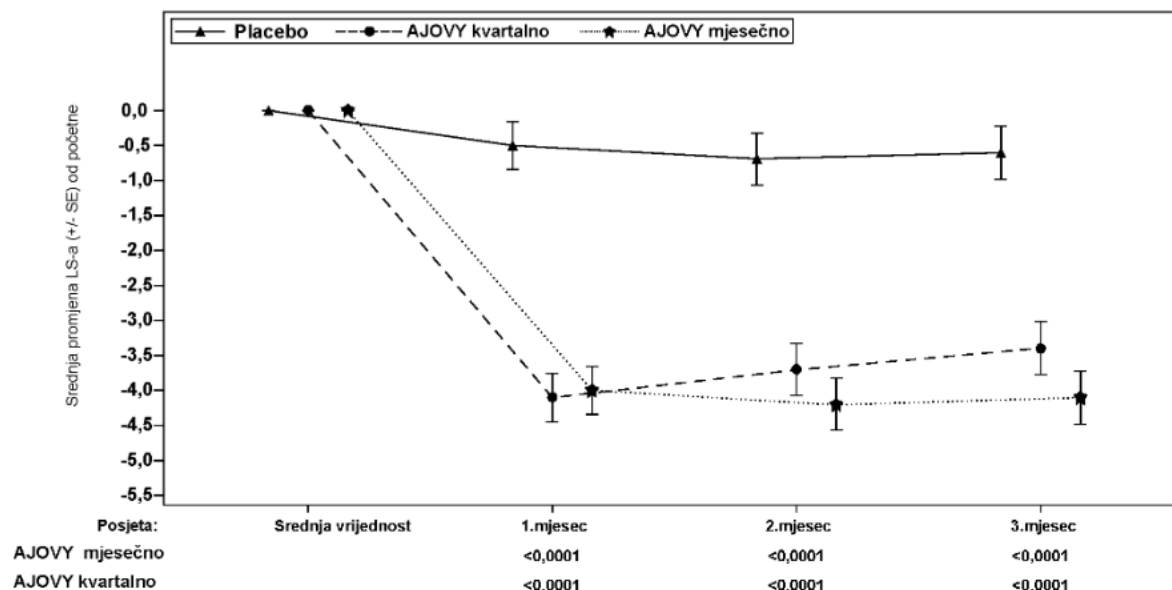
Dostupni su ograničeni podaci o primjeni fremanezumaba u bolesnika u dobi ≥ 65 godina (2% bolesnika).

Migrena koju je teško liječiti

Djelotvornost i sigurnost fremanezumaba u ukupno 838 bolesnika s epizodnom ili kroničnom migrenom i dokumentiranim neodgovarajućim odgovorom na dvije do četiri skupine lijekova prethodno uzimanih za preventivnu terapiju migrene procijenjene su u randomiziranom ispitivanju (Ispitivanje 4), koje se sastojalo od 12-tjednog razdoblja dvostruko slijepog, placebo kontroliranog liječenja nakon kojeg je uslijedilo 12-tjedno razdoblje otvorenog liječenja.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u pogledu prosječnog mjesečnog broja dana s migrenom tijekom 12-tjednog dvostruko slijepog razdoblja liječenja. Ključne mjere sekundarnog ishoda bile su postizanje najmanje 50%-tnog smanjenja od početne vrijednosti u pogledu mjesečnih dana s migrenom, srednja vrijednost promjene od početnog prosječnog mjesečnog broja dana s glavoboljom najmanje umjerene jačine i promjena od početnog prosječnog mjesečnog broja dana s primjenom lijekova protiv akutne glavobolje. I mjesečni i kvartalni režimi doziranja fremanezumaba pokazali su statistički značajno i klinički značajno poboljšanje od početne vrijednosti u usporedbi s placebo za ključne mjere ishoda. Stoga su rezultati Ispitivanja 4 dosljedni s glavnim otkrićima prethodnih ispitivanja djelotvornosti te dodatno dokazuju djelotvornost u liječenju migrene koju je teško liječiti, uključujući srednju vrijednost smanjenja mjesečnih dana s migrenom (MMD) od -3,7 (95% CI: -4,38; -3,05) s fremanezumabom kvartalno i -4,1 (95% CI: -4,73; -3,41) s fremanezumabom mjesečno u usporedbi s -0,6 (95% CI: -1,25; 0,07) u bolesnika liječenih placebo. 34% bolesnika liječenih fremanezumabom kvartalno i 34% bolesnika liječenih fremanezumabom mjesečno postigli su najmanje 50%-tno smanjenje MMD-a u usporedbi s 9% bolesnika liječenih placebo ($p < 0,0001$) tijekom razdoblja liječenja od 12 tjedana. Učinak je također nastupio već od prvog mjeseca i održao se tijekom razdoblja liječenja (vidjeti sliku 3). Tijekom 6-mjesečnog razdoblja liječenja nije uočen sigurnosni signal.

Slika 3: Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u prosječnom mjesečnom broju dana s migrenom za Ispitivanje 4



Srednja vrijednost na početku ispitivanja (prosječan mjesečni broj dana s migrenom): placebo: 14,4, AJOVY kvartalno: 14,1, AJOVY mjesečno: 14,1.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka AJOVY u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za prevenciju migrenskih glavobolja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratnih supkutanih primjena 225 mg i 675 mg fremanezumaba, medijan vremena do maksimalnih koncentracija (t_{max}) u zdravih ispitanika iznosio je 5 do 7 dana. Apsolutna bioraspoloživost fremanezumaba nakon supkutane primjene 225 mg i 900 mg u zdravih ispitanika bila je 55% ($\pm$ SD od 23%) do 66% ($\pm$ SD od 26%). Proporcionalnost doze na temelju populacijske farmakokinetike bila je uočena između 225 mg i 675 mg. Stanje dinamičke ravnoteže bilo je postignuto za približno 168 dana (oko 6 mjeseci) nakon režima doziranja od 225 mg mjesečno i 675 mg kvartalno. Medijan omjera nakupljanja na temelju režima doziranja jedanput mjesečno i jedanput kvartalno iznosi približno 2,4 odnosno 1,2.

Distribucija

Pod pretpostavkom da za populaciju bolesnika prema procjeni na temelju modela vrijedi bioraspoloživost od 66% ($\pm$ SD od 26%), volumen distribucije kod tipičnog bolesnika iznosio je 3,6 l (35,1% CV) nakon supkutane primjene 225 mg, 675 mg i 900 mg fremanezumaba.

Biotransformacija

Slično drugim monoklonskim protutijelima, očekuje se da će fremanezumab biti razgrađen enzimskom proteolizom na male peptide i aminokiseline.

Eliminacija

Pod pretpostavkom da za populaciju bolesnika prema procjeni na temelju modela vrijedi bioraspoloživost od 66% ($\pm$ SD od 26%), središnji klirens kod tipičnog bolesnika iznosio je 0,09 l na

dan (23,4% CV) nakon supkutane primjene 225 mg, 675 mg i 900 mg fremanezumaba. Nastali mali peptidi i aminokiseline mogu biti ponovno upotrijebljeni u tijelu za *de novo* sintezu proteina ili se izlučuju putem bubrega. Fremanezumab ima procijenjeni poluvijek od 30 dana.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike s osvrtom na dob, rasu, spol i težinu bila je provedena na podacima 2546 ispitanika. Očekuje se približno dvostruko veća izloženost u najnižem kvartilu tjelesne težine (43,5 do 60,5 kg) u usporedbi s najvišim kvartilom tjelesne težine (84,4 do 131,8 kg). Međutim, tjelesna težina nije vidljivo utjecala na kliničku djelotvornost na temelju analiza izloženosti i odgovora u bolesnika s epizodnom i kroničnom migrenom. Nisu potrebne prilagodbe doze fremanezumaba. Nema dostupnih podataka o odnosu izloženosti i djelotvornosti u ispitanika tjelesne težine >132 kg.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Budući da za monoklonska protutijela nije poznato da se izlučuju putem bubrega ili metaboliziraju u jetri, ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega i jetre utjecati na farmakokinetiku fremanezumaba. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) nisu ispitani. Analiza integriranih podataka populacijske farmakokinetike iz kliničkih ispitivanja lijeka AJOVY nije otkrila razliku u farmakokinetici fremanezumaba u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Budući da je fremanezumab monoklonsko protutijelo, nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
saharoza
dinatrijeva sol etilendiamintetraacetatne kiseline (EDTA) dihidrat
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Napunjena štrcaljka

3 godine

Napunjena brizgalica

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu(e) štrcaljku(e) ili napunjenu(e) brizgalicu(e) u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

AJOVY se može čuvati izvan hladnjaka do 7 dana na temperaturi do 30 °C. AJOVY se mora baciti ako je bio izvan hladnjaka dulje od 7 dana.

Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se više ne smije se vratiti u hladnjak.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka

1,5 ml otopine u štrcaljki od stakla tipa I zapremnine 2,25 ml, s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom.

Veličine pakiranja od 1 ili 3 napunjene štrcaljke. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Napunjena brizgalica

Napunjena brizgalica sadrži 1,5 ml otopine u štrcaljki od stakla tipa I zapremnine 2,25 ml, s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom.

Veličine pakiranja od 1 ili 3 napunjene brizgalice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu

Detaljne upute za primjenu sadržane na kraju upute o lijeku moraju se pažljivo slijediti korak po korak.

Napunjena štrcaljka i napunjena brizgalica namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

AJOVY se ne smije primijeniti ako je otopina zamućena ili promijenjene boje ili ako sadrži čestice.

AJOVY se ne smije primijeniti ako je otopina bila zamrznuta.

Napunjena štrcaljka i napunjena brizgalica ne smiju se protresati.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Napunjena štrcaljka

EU/1/19/1358/001 – 1 napunjena štrcaljka

EU/1/19/1358/002 – 3 napunjene štrcaljke

Napunjena brizgalica

EU/1/19/1358/003 – 1 napunjena brizgalica

EU/1/19/1358/004 – 3 napunjene brizgalice

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. ožujka 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 6. studenoga 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Celltrion, Inc
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Republika Koreja

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
SAD

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA

AJOVY 225 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
fremanezumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 225 mg fremanezumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijeva sol etilendiamintetraacetatne kiseline (EDTA) dihidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka s 1,5 ml otopine

3 napunjene štrcaljke s 1,5 ml otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano

Samo za jednokratnu uporabu.

OVDJE OTVORITI

OVDJE PODIĆI

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati napunjene štrcaljke u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

AJOVY se mora baciti ako je bio izvan hladnjaka dulje od 7 dana.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1358/001 1 napunjena štrcaljka

EU/1/19/1358/002 3 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

štrcaljka AJOVY

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AJOVY 225 mg injekcija
fremanezumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – NAPUNJENA BRIZGALICA

1. NAZIV LIJEKA

AJOVY 225 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
fremanezumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 225 mg fremanezumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijeva sol etilendiamintetraacetatne kiseline (EDTA) dihidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica s 1,5 ml otopine

3 napunjene brizgalice s 1,5 ml otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano

Samo za jednokratnu uporabu.

OVDJE OTVORITI

OVDJE PODIĆI

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati napunjene brizgalice u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

AJOVY se mora baciti ako je bio izvan hladnjaka dulje od 7 dana.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1358/003 1 napunjena brizgalica

EU/1/19/1358/004 3 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

brizgalica AJOVY

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AJOVY 225 mg injekcija
fremanezumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

AJOVY 225 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki fremanezumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je AJOVY i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AJOVY
3. Kako primjenjivati AJOVY
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AJOVY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AJOVY i za što se koristi

Što je AJOVY

AJOVY je lijek koji sadrži djelatnu tvar fremanezumab, monoklonsko protutijelo, vrstu proteina koji prepoznaje i veže se na specifičan cilj u tijelu.

Kako AJOVY djeluje

Tvar u tijelu pod nazivom peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) ima važnu ulogu u migreni. Fremanezumab se veže za CGRP i sprječava njegovo djelovanje. To smanjenje aktivnosti CGRP-a smanjuje napadaje migrene.

Za što se koristi AJOVY

AJOVY se koristi za prevenciju migrene u odraslih koji imaju migrenu najmanje 4 dana na mjesec.

Koje su prednosti korištenja lijeka AJOVY

AJOVY smanjuje učestalost napadaja migrene i dana s glavoboljom. Ovaj lijek ujedno smanjuje onesposobljenost povezanu s migrenom i smanjuje potrebu za lijekovima koji se primjenjuju za liječenje napadaja migrene.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AJOVY

Nemojte primjenjivati AJOVY

Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako ste alergični na fremanezumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako nakon ubrizgavanja lijeka AJOVY razvijete bilo koje znakove ozbiljne alergijske reakcije, npr. otežano disanje, oticanje usana i jezika ili jaki osip. Te se reakcije mogu javiti unutar 24 sata nakon primjene lijeka AJOVY, ali ponekad mogu biti odgođene.

Obavijestite liječnika ako imate ili ste imali bolest srca i krvnih žila (kardiovaskularne tegobe) prije primjene ovog lijeka, jer AJOVY nije ispitan u bolesnika s određenim bolestima srca i krvnih žila.

Djeca i adolescenti

AJOVY se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina jer nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i AJOVY

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka AJOVY tijekom trudnoće jer učinci ovog lijeka u trudnica nisu poznati.

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite ovaj lijek. Potrebno je da Vi i Vaš liječnik odlučite hoćete li primjenjivati AJOVY tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

AJOVY sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati AJOVY

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu“ za napunjenu štrcaljku prije primjene lijeka AJOVY.

Koliko i kada ubrizgati

Vaš će liječnik s Vama raspraviti i odlučiti koji je raspored doziranja najprikladniji. Postoje dvije moguće preporučene opcije doziranja:

- jedna injekcija (225 mg) jedanput na mjesec (mjesečno doziranje) ili
- tri injekcije (675 mg) svaka 3 mjeseca (kvartalno doziranje)

Ako Vaša doza iznosi 675 mg, ubrizgajte tri injekcije jednu za drugom, svaku na drugo mjesto.

AJOVY se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Liječnik ili medicinska sestra objasnit će Vama ili Vašem njegovatelju kako dati injekciju. Nemojte ubrizgavati AJOVY prije nego što su Vas ili Vašeg njegovatelja tome podučili liječnik ili medicinska sestra.

Koristite podsjetnike poput napomena u kalendaru ili u dnevniku jer će Vam to pomoći da se prisjetite termina sljedeće doze tako da ne propustite dozu ili je ne primijenite prerano nakon prethodne doze.

Ako primijenite više lijeka AJOVY nego što ste trebali

Ako ste primijenili više lijeka AJOVY nego što ste trebali, obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili ili propustili primijeniti AJOVY

Ako ste propustili dozu lijeka AJOVY, ubrizgajte propuštenu dozu što prije možete. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako niste sigurni kada ubrizgati AJOVY, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Mogu se pojaviti sljedeće nuspojeve:

vrlo česte (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)
bol, otvrdnuće ili crvenilo na mjestu primjene injekcije

česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
svrbež na mjestu primjene injekcije

manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
osip na mjestu primjene injekcije
alergijske reakcije poput osipa, oticanja ili koprivnjače.

rijetke (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)
ozbiljne alergijske reakcije (znakovi mogu uključivati otežano disanje, oticanje usana, jezika ili jaki osip (pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AJOVY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici štrcaljke i vanjskoj kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskoj kutiji radi zaštite lijeka od svjetlosti.

Ovaj lijek se smije ukloniti iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 30 °C tijekom jednokratnog razdoblja do maksimalno 7 dana. Lijek se mora baciti ako je bio izvan hladnjaka dulje od 7 dana. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek više nemojte vraćati u hladnjak.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je vanjska kutija oštećena, štrcaljka oštećena ili je lijek zamućen, promijenjene boje ili sadrži čestice.

Štrcaljka služi samo za jednokratnu uporabu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AJOVY sadrži

- Djelatna tvar je fremanezumab.
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 225 mg fremanezumaba.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijeva sol etilendiamintetraacetatne kiseline (EDTA) dihidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

Kako AJOVY izgleda i sadržaj pakiranja

AJOVY je otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj štrcaljki s pričvršćenom iglom za injekciju u blisteru. AJOVY je bistra, bezbojna do blijedožuta otopina. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1,5 ml otopine.

AJOVY je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 ili 3 napunjene štrcaljke. U Vašoj državi možda nisu dostupne sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

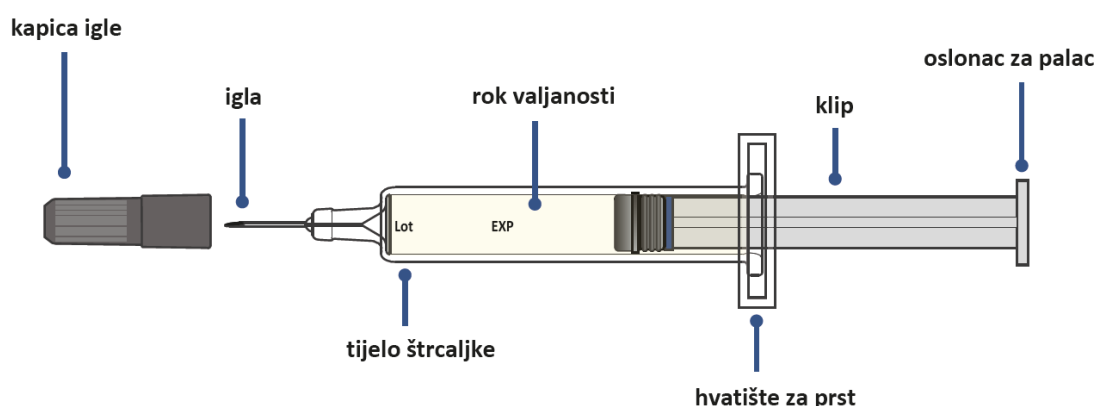
AJOVY 225 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki fremanezumab

Prije upotrebe AJOVY napunjene štrcaljke, pročitajte i pažljivo slijedite upute korak po korak.

Važne informacije:

- Za više informacija o lijeku pažljivo pročitajte uputu o lijeku za AJOVY.
- **Nemojte** ni u kojem trenutku povući klip unazad, jer to može slomiti napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** protresati napunjenu štrcaljku.
- Ako u kutiji ima neupotrijebljenih napunjenih štrcaljki, **kutiju odmah vratite u hladnjak**.

Dijelovi AJOVY napunjene štrcaljke



1. korak: priprema za ubrizgavanje injekcije

a) Pripremite sljedeći pribor za ubrizgavanje injekcije:

- 1 ili 3 AJOVY napunjene štrcaljke tako da možete ubrizgati 1 ili 3 injekcije ovisno o Vašoj dozi
- 1 tupfer natopljen alkoholom po injekciji
- 1 jastučić od gaze ili smotuljak vate po injekciji
- 1 spremnik za odlaganje oštih predmeta ili neprobojni spremnik.

b) Pribor koji ste prikupili, stavite na čistu, ravnu površinu.

c) Pričekajte 30 minuta kako bi AJOVY postigao sobnu temperaturu radi smanjenja nelagode tijekom davanja injekcije.

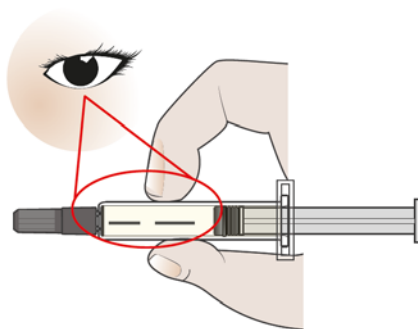
- **Nemojte** ostaviti napunjenu štrcaljku na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Nemojte** ugrijati napunjenu štrcaljku pomoću mikrovalne pećnice ili bilo kojeg drugog izvora topline.
- **Nemojte** uklanjati kapicu igle.

d) Operite ruke sapunom i vodom i dobro ih obrišite čistim ručnikom.

e) Pregledajte AJOVY napunjenu štrcaljku.

- Provjerite naljepnicu štrcaljke. Budite sigurni da je naziv AJOVY vidljiv na naljepnici.
- Provjerite da lijek u štrcaljki izgleda bistro i bezbojno do blijedožuto.
- Možda ćete vidjeti male mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki. To je normalno.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako vidite išta od sljedećeg:
 - Štrcaljka izgleda oštećeno.

- Rok valjanosti je istekao ili je napunjena štrcaljka bila izvan hladnjaka dulje od 7 dana.
- Lijek je zamućen, promijenjene boje ili sadrži čestice.



f) Odaberite područje za davanje injekcije.

- **Odaberite** jedno od sljedećih područja za davanje injekcije:
 - **područje trbuha** (abdomena), izbjegavajte približno 5 cm oko pupka
 - **prednji dio bedara**, približno 5 cm iznad koljena i 5 cm ispod prepona
 - **stražnji dio nadlaktica**, mesnata područja na gornjem stražnjem dijelu
- Ako su potrebne višestruke injekcije, mogu se dati na isto ili u različita područja (abdomen, bedro, nadlaktica), ali morate izbjegavati ubrizgavanje u točno isto mjesto.



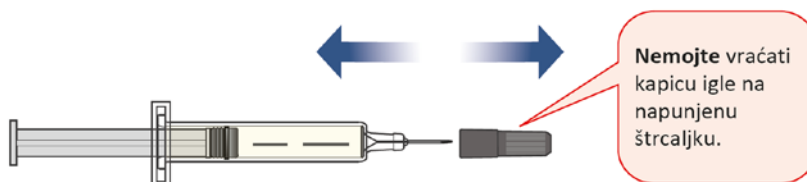
g) Očistite područje za davanje injekcije.

- Očistite odabrano područje za davanje injekcije pomoću novog tupfera natopljenog alkoholom.
- Pričekajte 10 sekundi kako bi se koža osušila prije ubrizgavanja.
- **Nemojte** ubrizgavati AJOVY u područje koje je osjetljivo, crveno, vruće, natučeno, tvrdo, tetovirano ili ima ožiljke ili strije.

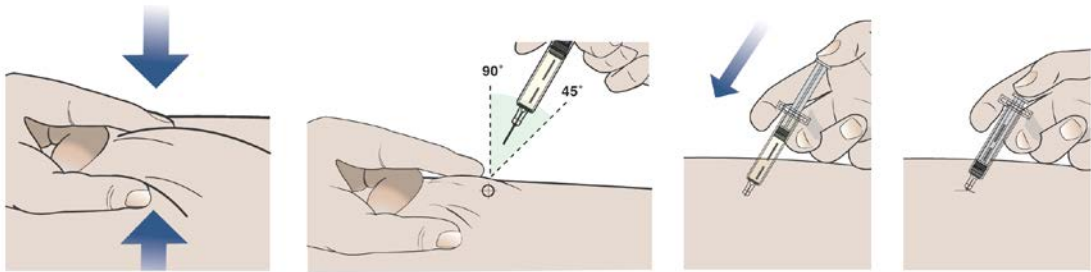
2. korak: Kako ubrizgati

a) Tek kada ste spremni za ubrizgavanje, ravno povucite kapicu igle i bacite je.

- **Nemojte** vraćati kapicu igle na napunjenu štrcaljku radi izbjegavanja ozljede i infekcije.
- **Nemojte** dirati iglu.



b) Ubrizgajte lijek slijedeći 4 koraka u nastavku.

1. Nježno uhvatite palcem i kažiprstom najmanje 2,5 cm kože koju ste očistili.	2. Ubodite iglu u nabor kože koji držite prstima pod kutem od 45° do 90°.	3. Polako potiskujte klip.	4. Potisnite klip do kraja sve dok ide kako biste ubrizgali sav lijek.
			

c) Izvucite iglu iz kože.

- Nakon što ste ubrizgali sav lijek, ravno izvucite iglu.
- **Nemojte** vraćati kapicu na iglu ni u kojem trenutku radi izbjegavanja ozljede i infekcije.



d) Primijenite pritisak na mjesto primjene injekcije.

- Upotrijebite čisti, suhi smotuljak vate ili gazu i lagano pritisnite na mjesto primjene injekcije tijekom nekoliko sekundi.
- **Nemojte** trljati mjesto primjene injekcije ili ponovno upotrijebiti napunjenu štrcaljku.

3. korak: Zbrinjavanje napunjene štrcaljke

a) Odmah zbrinite svoju napunjenu štrcaljku.

- Odmah nakon primjene odložite upotrijebljenu napunjenu štrcaljku (s još uvijek spojenom iglom) u spremnik za odlaganje oštih predmeta.
- **Nemojte** bacati (zbrinjavati) slobodne igle, štrcaljke ili napunjene štrcaljke u kućni otpad.
- **Nemojte** reciklirati upotrijebljeni spremnik za odlaganje oštih predmeta.

b) Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako baciti spremnik.

Ako primате dozu od 675 mg, ponovite korake od 1. e) do 3. a) s drugom odnosno trećom napunjenom štrcaljkom kako biste ubrizgali cijelu dozu.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

AJOVY 225 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici fremanezumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je AJOVY i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AJOVY
3. Kako primjenjivati AJOVY
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AJOVY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AJOVY i za što se koristi

Što je AJOVY

AJOVY je lijek koji sadrži djelatnu tvar fremanezumab, monoklonsko protutijelo, vrstu proteina koji prepoznaje i veže se na specifičan cilj u tijelu.

Kako AJOVY djeluje

Tvar u tijelu pod nazivom peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) ima važnu ulogu u migreni. Fremanezumab se veže za CGRP i sprječava njegovo djelovanje. To smanjenje aktivnosti CGRP-a smanjuje napadaje migrene.

Za što se koristi AJOVY

AJOVY se koristi za prevenciju migrene u odraslih koji imaju migrenu najmanje 4 dana na mjesec.

Koje su prednosti korištenja lijeka AJOVY

AJOVY smanjuje učestalost napadaja migrene i dana s glavoboljom. Ovaj lijek ujedno smanjuje onesposobljenost povezanu s migrenom i smanjuje potrebu za lijekovima koji se primjenjuju za liječenje napadaja migrene.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AJOVY

Nemojte primjenjivati AJOVY

Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako ste alergični na fremanezumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako nakon ubrizgavanja lijeka AJOVY razvijete bilo koje znakove ozbiljne alergijske reakcije, npr. otežano disanje, oticanje usana i jezika ili jaki osip. Te se reakcije mogu javiti unutar 24 sata nakon primjene lijeka AJOVY, ali ponekad mogu biti odgođene.

Obavijestite liječnika ako imate ili ste imali bolest srca i krvnih žila (kardiovaskularne tegobe) prije primjene ovog lijeka, jer AJOVY nije ispitan u bolesnika s određenim bolestima srca i krvnih žila.

Djeca i adolescenti

AJOVY se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina jer nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i AJOVY

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka AJOVY tijekom trudnoće jer učinci ovog lijeka u trudnica nisu poznati.

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite ovaj lijek. Potrebno je da Vi i Vaš liječnik odlučite hoćete li primjenjivati AJOVY tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

AJOVY sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati AJOVY

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu“ za napunjenu brizgalicu prije primjene lijeka AJOVY.

Koliko i kada ubrizgati

Vaš će liječnik s Vama raspraviti i odlučiti koji je raspored doziranja najprikladniji. Postoje dvije moguće preporučene opcije doziranja:

- jedna injekcija (225 mg) jedanput na mjesec (mjesečno doziranje) ili
- tri injekcije (675 mg) svaka 3 mjeseca (kvartalno doziranje)

Ako Vaša doza iznosi 675 mg, ubrizgajte tri injekcije jednu za drugom, svaku na drugo mjesto.

AJOVY se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Liječnik ili medicinska sestra objasnit će Vama ili Vašem njegovatelju kako dati injekciju. Nemojte ubrizgavati AJOVY prije nego što su Vas ili Vašeg njegovatelja tome podučili liječnik ili medicinska sestra.

Koristite podsjetnike poput napomena u kalendaru ili u dnevniku jer će Vam to pomoći da se prisjetite termina sljedeće doze, tako da ne propustite dozu ili je ne primijenite prerano nakon prethodne doze.

Ako primijenite više lijeka AJOVY nego što ste trebali

Ako ste primijenili više lijeka AJOVY nego što ste trebali, obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili ili propustili primijeniti AJOVY

Ako ste propustili dozu lijeka AJOVY, ubrizgajte propuštenu dozu što prije možete. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako niste sigurni kada ubrizgati AJOVY, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave:

vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)
bol, otvrdnuće ili crvenilo na mjestu primjene injekcije

često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
svrbež na mjestu primjene injekcije

manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
osip na mjestu primjene injekcije
alergijske reakcije poput osipa, oticanja ili koprivnjače.

rijetke (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)
ozbiljne alergijske reakcije (znakovi mogu uključivati otežano disanje, oticanje usana, jezika ili jaki osip (pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AJOVY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici brizgalice i vanjskoj kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskoj kutiji radi zaštite lijeka od svjetlosti.

Ovaj lijek se smije izvaditi iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 30 °C tijekom jednokratnog razdoblja od maksimalno 7 dana. Lijek se mora baciti ako je bio izvan hladnjaka dulje od 7 dana. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek više nemojte vraćati u hladnjak.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je vanjska kutija oštećena, ako je brizgalica oštećena ili ako je lijek zamućen, promijenjene boje ili sadrži čestice.

Brizgalica je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AJOVY sadrži

- Djelatna tvar je fremanezumab.
Jedna napunjena brizgalica sadrži 225 mg fremanezumaba.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijeva sol etilendiamintetraacetatne kiseline (EDTA) dihidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

Kako AJOVY izgleda i sadržaj pakiranja

AJOVY je otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj brizgalici s jednokratnom dozom. AJOVY je bistra, bezbojna do blijedožuta otopina. Jedna napunjena brizgalica sadrži 1,5 ml otopine.

AJOVY je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 ili 3 napunjene brizgalice. U Vašoj državi možda nisu dostupne sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Österreich

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

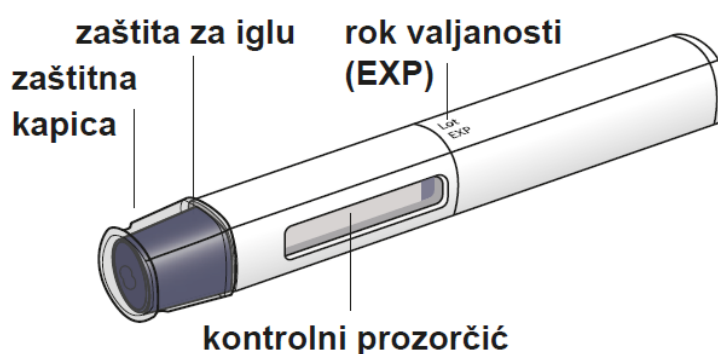
AJOVY 225 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici fremanezumab

Prije upotrebe AJOVY napunjene brizgalice, pročitajte i pažljivo slijedite upute korak po korak.

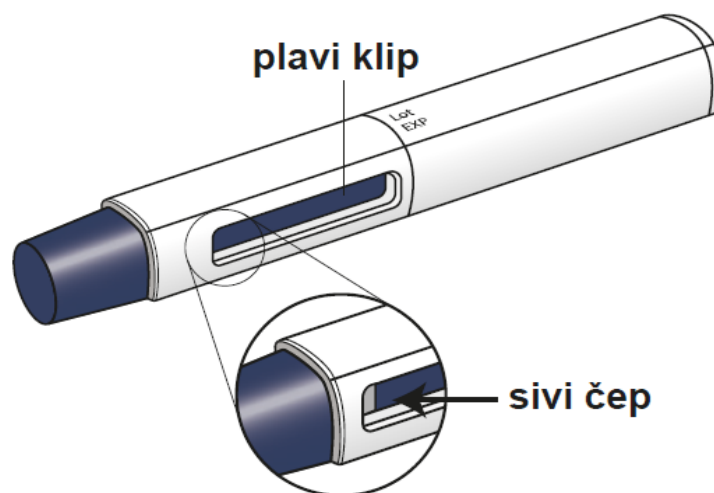
Važne informacije:

- Za više informacija o lijeku pažljivo pročitajte uputu o lijeku za AJOVY.
- **Nemojte** protresati napunjenu brizgalicu.
- Ako u kutiji ima neupotrijebljenih napunjenih brizgalica, **kutiju odmah vratite u hladnjak.**

AJOVY napunjena brizgalica (prije uporabe)



AJOVY napunjena brizgalica (nakon uporabe)



- Plavi klip se tijekom ubrizgavanja spušta duž kontrolnog prozorčića. Kada je ubrizgavanje potpuno dovršeno, u kontrolnom se prozorčiću vidi samo plavi klip. (Napomena: Nakon što plavi klip ispuni kontrolni prozorčić, i dalje ćete moći vidjeti sivi čep.)
- Tijekom ubrizgavanja lijeka AJOVY držite napunjenu brizgalicu tako da rukom ne prekrivate kontrolni prozorčić.

1. korak: priprema za ubrizgavanje injekcije

a) Pripremite sljedeći pribor za ubrizgavanje injekcije:

- 1 ili 3 AJOVY napunjene brizgalice tako da možete ubrizgati 1 ili 3 injekcije ovisno o Vašoj dozi
- 1 tupfer natopljen alkoholom po injekciji
- 1 jastučić od gaze ili smotuljak vate po injekciji
- 1 spremnik za odlaganje oštih predmeta ili neprobojni spremnik.

b) Pribor koji ste pripremili stavite na čistu, ravnu površinu.

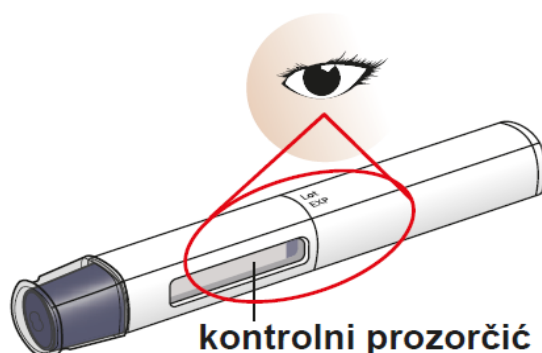
c) Pričekajte 30 minuta kako bi AJOVY postigao sobnu temperaturu (<30 °C) radi smanjenja nelagode tijekom davanja injekcije.

- **Nemojte** ostaviti napunjenu brizgalicu na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Nemojte** ugrijati napunjenu brizgalicu pomoću mikrovalne pećnice ili bilo kojeg drugog izvora topline.

d) Operite ruke sapunom i vodom i dobro ih obrišite čistim ručnikom.

e) Pregledajte AJOVY napunjenu brizgalicu.

- Provjerite naljepnicu brizgalice. Budite sigurni da je naziv AJOVY vidljiv na naljepnici.
- Provjerite da lijek u kontrolnom prozorčiću brizgalice izgleda bistro, te da je bezbojan do blijedožute boje.
- Možda ćete vidjeti male mjehuriće zraka u napunjenoj brizgalici. To je normalno.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako primijetite išta od sljedećeg:
 - Brizgalica izgleda oštećeno.
 - Rok valjanosti je istekao ili je napunjena brizgalica bila izvan hladnjaka dulje od 7 dana.
 - Lijek je zamućen, promijenjene boje ili sadrži čestice.



f) Odaberite područje za davanje injekcije.

- **Odaberite** jedno od sljedećih područja za davanje injekcije:
 - **područje trbuha** (abdomena), ali izbjegavajte područje koje pokriva približno 5 cm oko pupka
 - **prednji dio bedara**, područje koje pokriva približno 5 cm iznad koljena i 5 cm ispod prepona
 - **stražnji dio nadlaktica**, mesnata područja na gornjem stražnjem dijelu
- Ako su potrebne višestruke injekcije, mogu se dati u isto ili u različita područja (abdomen, bedro, nadlaktica), ali morate izbjegavati ubrizgavanje u točno isto mjesto.



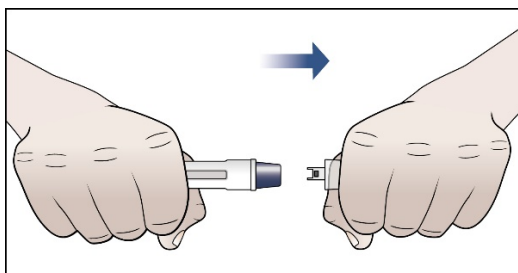
g) Očistite područje za davanje injekcije.

- Očistite odabrano područje za davanje injekcije pomoću novog tupfera natopljenog alkoholom.
- Pričekajte 10 sekundi kako bi se koža osušila prije ubrizgavanja.
- **Nemojte** ubrizgavati AJOVY u područje koje je osjetljivo, crveno, vruće, natučeno, tvrdo, tetovirano ili ima ožiljke ili strije.

2. korak: Kako ubrizgati

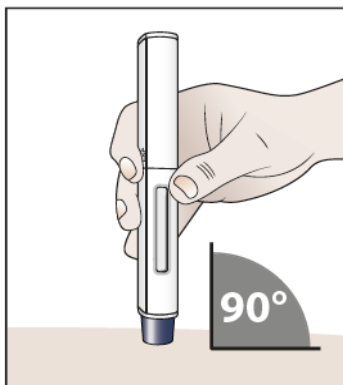
a) Uklonite zaštitnu kapicu i nemojte je vraćati natrag na brizgalicu.

- Ravno povucite zaštitnu kapicu. **Nemojte** je okretati.
- **Nemojte** vraćati zaštitnu kapicu na napunjenu brizgalicu, radi izbjegavanja ozljede i infekcije.
- **Nemojte** dirati područje na kojem se nalazi zaštita za iglu.



b) Ubrižgajte lijek, slijedeći korake u nastavku.

- Postavite napunjenu brizgalicu na kožu pod kutom od 90° na mjesto primjene injekcije.

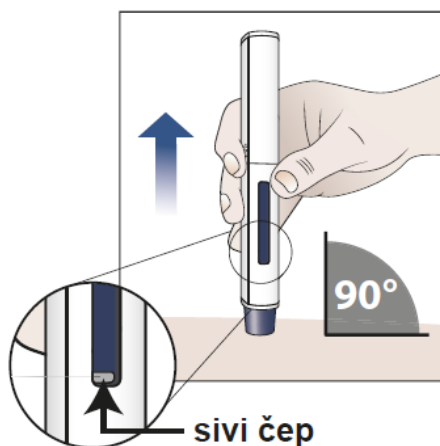


- Pritisnite napunjenu brizgalicu o kožu i držite je tako približno 30 sekundi. **Nemojte** prestati pritiskati sve dok nisu završena sva 3 koraka navedena u nastavku.

1. Čut ćete prvi „klik“ (on označava početak ubrizgavanja, prilikom čega se plavi klip počinje kretati).	2. Čut ćete drugi „klik“ (približno 15 sekundi nakon prvog „klika“, klip će se i dalje kretati prema dnu kontrolnog prozorčića kako se lijek ubrizgava).	3. Pričekajte dodatnih 10 sekundi (kako biste osigurali da je sav sadržaj lijeka ubrizgan).
--	--	---

c) Provjerite da je plavi klip ispunio kontrolni prozorčić i uklonite napunjenu brizgalicu s kože.

- Nakon što ste ubrizgali sav sadržaj lijeka, tj. plavi klip je ispunio kontrolni prozorčić i možete vidjeti sivi čep, uklonite napunjenu brizgalicu s kože tako da podignete napunjenu brizgalicu ravno prema gore i odmah je odložite u spremnik za odlaganje oštih predmeta (pogledajte 3. korak).
- Kako se napunjena brizgalice podiže s kože, zaštita za iglu vraća se u svoj početni položaj i zaključava, prekrivajući iglu.
- **Nemojte** ni u kojem trenutku vraćati zaštitnu kapicu na napunjenu brizgalicu, radi izbjegavanja ozljede i infekcije.



d) Primijenite pritisak na mjesto primjene injekcije.

- Upotrijebite čisti, suhi smotuljak vate ili gazu i lagano pritisnite na mjesto primjene injekcije tijekom nekoliko sekundi.
- **Nemojte** trljati mjesto primjene injekcije ili ponovno upotrijebiti napunjenu brizgalicu.

3. korak: Zbrinjavanje napunjene brizgalice

a) Odmah zbrinite napunjenu brizgalicu.

- Odmah nakon primjene odložite upotrijebljenu napunjenu brizgalicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta.
- **Nemojte** bacati (zbrinjavati) napunjene brizgalice u kućni otpad.

– **Nemojte** reciklirati upotrijebljeni spremnik za odlaganje oštih predmeta.

b) Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako baciti spremnik.

Ako primate dozu od 675 mg, ponovite korake od 1. e) do 3. a) s drugom i trećom napunjenom brizgalicom kako biste si ubrizgali cijelu dozu.