

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AJOVY 225 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
AJOVY 225 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Užpildytas švirkštas

Viename užpildytame švirkšte yra 225 mg fremanezumabo (*fremanezumabum*).

Užpildytas švirkštiklis

Viename užpildytame švirkštiklyje yra 225 mg fremanezumabo (*fremanezumabum*).

Fremanezumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Skaidrus arba opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio pH yra 5,5, o osmolališkumas – 320-420 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

AJOVY skirtas migrenos profilaktikai suaugusiems, kuriems migrena pasireiškia bent 4 dienas per mėnesį.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis migrenos diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Vaistinį preparatą galima dozuoti dviem būdais:

- 225 mg kartą per mėnesį (vartojama kas mėnesį) arba
- 675 mg kartą per tris mėnesius (vartojama kas ketvirtį)

Pereinant nuo vieno dozavimo režimo prie kito, pirmąją naujojo režimo dozę reikia leisti kitą pagal ankstesnį planą numatytą dozės vartojimo dieną.

Pradedant gydymą fremanezumabu, profilaktinį migrenos gydymą galima tęsti, jeigu vaistinį preparatą skiriančio gydytojo nuomone tai yra būtina (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo naudą reikia įvertinti per 3 mėnesius po gydymo pradžios. Bet kokią tolesnį sprendimą tęsti gydymą reikia priimti individualiai kiekvienam pacientui. Po to rekomenduojama reguliariai vertinti poreikį tęsti gydymą.

Praleista dozė

Praleidus fremanezumabo injekciją planuotą dieną, gydymą reikia tęsti pagal paskirtą režimą, kuo greičiau suleidžiant paskirtąją dozę. Negalima leisti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Duomenų apie fremanezumabo vartojimą ≥ 65 metų amžiaus pacientams yra nedaug. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatais, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas arba kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

AJOVY saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

AJOVY skirtas tik leisti po oda. AJOVY galima leisti pilvo, šlaunies arba žasto srityse, kurios nėra skausmingos, pažeistos kraujosruvų, paraudusios ar sukietėjusios. Kartotinai injekuojant, injekcijos vietą reikia keisti.

Pacientai vaistinį preparatą gali susileisti patys, jei yra sveikatos priežiūros specialisto išmokyti, kaip savarankiškai susileisti vaistinį preparatą po oda. Išsamesnė vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos

Vartojant fremanezumabo, retai nustatyta anafilaksinių reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Dauguma reakcijų pasireiškė per 24 valandas po pavartojimo, tačiau kai kurios reakcijos buvo uždelstos, Pacientus reikia įspėti apie simptomus, susijusius su padidėjusio jautrumo reakcijomis. Pasireiškus sunkiai padidėjusio jautrumo reakcijai, reikia pradėti tinkamą gydymą ir netęsti gydymo fremanezumabu (žr. 4.3 skyrių).

Pagrindinės širdies ir kraujagyslių ligos

Pacientai, sergantys tam tikromis pagrindinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis, į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti (žr. 5.1 skyrių). Duomenų apie vaistinio preparato saugumą šiems pacientams nėra.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.lõ

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialių klinikinių vaistų sąveikos tyrimų su AJOVY neatlikta. Remiantis fremanezumabo savybėmis, farmakokinetinė vaistų sąveika nėra tikėtina. Be to, klinikinių tyrimų metu kartu vartojant vaistinių preparatų ūminiams migrenos priepuoliams malšinti (būtent analgetikų, skalsių alkaloidų ir triptanų) ir vaistinių preparatų migrenos profilaktikai, fremanezumabo farmakokinetika nepakito.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie AJOVY vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu AJOVY geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar fremanezumabas išsiskiria į motinos pieną. Žinoma, kad pirmosiomis dienomis po gimimo žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną, o netrukus po to sumažėja iki mažų koncentracijų, todėl šiuo trumpu laikotarpiu pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Po to fremanezumabo vartojimą žindymo metu galima svarstyti tik, jei yra kliniškai reikalinga.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Turimi ikiklinikinių tyrimų duomenys poveikio vaisingumui nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

AJOVY gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Registracinių tyrimų metu AJOVY vartojo iš viso daugiau kaip 2 500 pacientų (daugiau kaip 1 900 pacientų - metų). Daugiau kaip 1 400 pacientų buvo gydomi mažiausiai 12 mėnesių.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), apie kurias pranešta dažnai, buvo lokalsios reakcijos injekcijos vietoje (skausmas [24%], sukietėjimas [17 %], eritema [16 %] ir niežėjimas [2 %]).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu nustatytos NRV yra pateikiamos pagal MedDRA organų sistemų klasifikaciją. Kiekvienoje dažnio grupėje NRV pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje organų sistemų klasėje NRV sugrupuotos pagal dažnį, pradedant nuo dažniausių reakcijų.

Toliau nurodytos NRV buvo nustatytos vartojant AJOVY (1 lentelė).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Nedažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė ir patinimas
	Retas	Anafilaksinė reakcija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Labai dažnas	Skausmas injekcijos vietoje
		Sukietėjimas injekcijos vietoje
		Eritema injekcijos vietoje
	Dažnas	Niežėjimas injekcijos vietoje
	Nedažnas	Išbėrimas injekcijos vietoje

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Injekcijos vietos reakcijos

Dažniausiai injekcijos vietoje pastebėtos lokalias reakcijos buvo skausmas, sukietėjimas ir eritema. Visos lokalias injekcijos vietos reakcijos buvo laikinos ir daugiausiai lengvos arba vidutinio sunkumo. Skausmas, sukietėjimas ir eritema paprastai atsiradavo iškart po injekcijos, o niežėjimo ir išbėrimo pasireiškimo laiko mediana buvo atitinkamai 24 val. ir 48 val. Visos injekcijos vietos reakcijos išnyko, dažniausiai per kelias valandas arba dienas. Vaistinio preparato vartojimo dėl injekcijos vietos reakcijų paprastai nutraukti nereikėjo.

Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos

Anafilaksinį reakcijų registruota retai. Tokių reakcijų dažniausiai pasireiškėdavo per 24 valandas po pavartojimo, tačiau kai kurios reakcijos buvo uždelstos.

Imunogeniškumas

Aliekant placebo kontroliuojamus tyrimus, 0,4 % pacientų (6 ir 1 701), gydytų fremanezumabu, atsirado antikūnų prieš vaistą (APV). Antikūnų atsako titras buvo mažas. Vienam iš šių 6 pacientų atsirado neutralizuojančių antikūnų. Baigus 12 mėnesių gydymą APV buvo aptikti 2,3 % šių pacientų (43 iš 1 888) ir 0,95 % pacientų atsirado neutralizuojančių antikūnų. APV atsiradimas įtakos fremanezumabo saugumui ir veiksmingumui neturėjo.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu į veną leidžiant iki 2 000 mg dozes, toksinio poveikio, dėl kurio reiktų riboti dozę, nepasireiškė. Perdozavus, rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir, jei reikia, skirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – analgetikai, su kalcitonino genu susijusio peptido (KGSP) antagonistai. ATC kodas – N02CD03.

Veikimo mechanizmas

Fremanezumabas yra humanizuotas IgG2 Δ a/kapa monokloninis antikūnas, išskirtas iš pelių pirmtako. Fremanezumabas selektyviai prijungia su kalcitonino genu susijusio peptido (angl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) ligandą ir blokuoja abi CGRP izoformas (α -CGRP ir β -CGRP), neleisdamas prisijungti prie CGRP receptoriaus. Nors tikslus fremanezumabo veikimo mechanizmas užkertant kelią migrenos priepuoliams nežinomas, manoma, kad migrenos prevencija pasiekama per trišakio nervo sistemą moduluojantį vaistinio preparato poveikį. Nustatyta, kad migrenos priepuolio metu reikšmingai padidėja CGRP kiekis, kuris normalizuojasi galvos skausmui išnykus.

Fremanezumabas pasižymi dideliu specifiskumu CGRP atžvilgiu ir nesijungia su artimais tos pačios grupės baltymais (pvz., amilinu, kalcitoninu, intermedinu ir adrenomedulinu).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

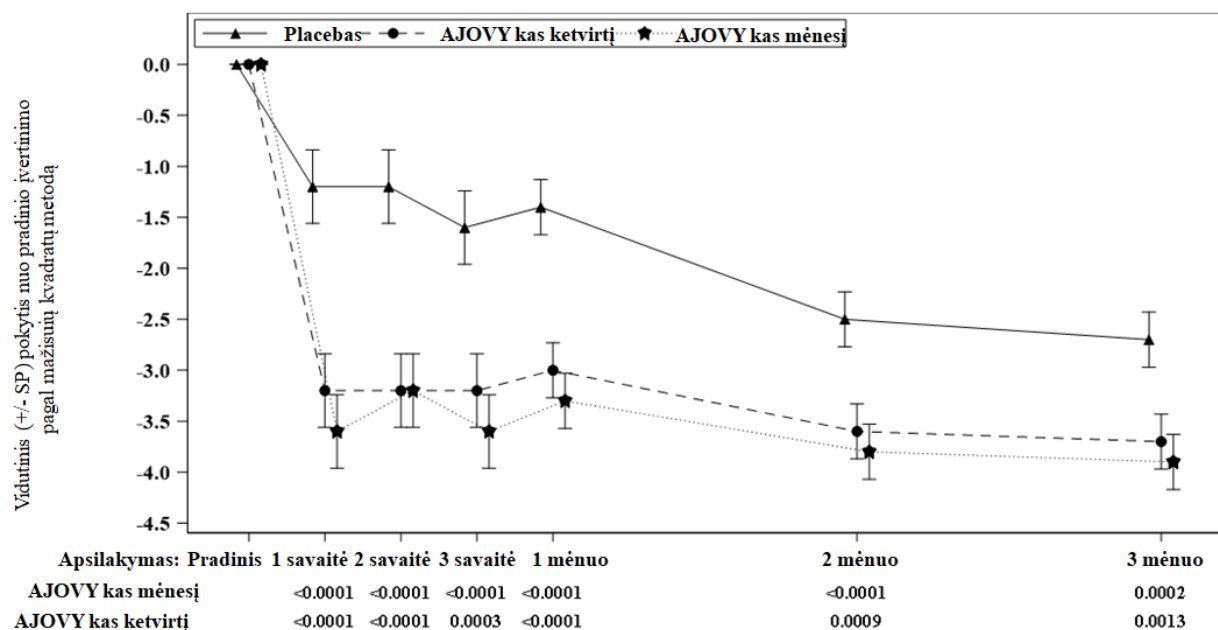
Fremanezumabo veiksmingumas buvo įvertintas dviem atsitiktinių imčių, 12 savaičių trukmės, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais III fazės tyrimais, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys epizodine (1 tyrimas) ir lėtine (2 tyrimas) migrena. Į tyrimus buvo įtraukti pacientai, kurie ne trumpiau nei 12 mėnesių sirgo migrena (su aura ar be auros) pagal Tarptautinės galvos skausmų klasifikacijos (angl. *International Classification of Headache Disorders*, ICHD-III) diagnostikos kriterijus. Senyvi pacientai (> 70 metų), opioidų ar barbitūratų daugiau kaip 4 dienas per mėnesį vartoję pacientai ir miokardo infarktu, galvos smegenų insultu bei tromboembolija sirgę pacientai į tyrimus įtraukti nebuvo.

Epizodinės migrenos tyrimas (1 tyrimas)

Fremanezumabo veiksmingumas gydant epizodinę migreną buvo vertinamas atsitiktinių imčių, daugiacentrio, 12 savaičių trukmės, placebo kontroliuojamo, dvigubai koduoto tyrimo (1 tyrimo) metu. Į tyrimą buvo įtraukti suaugusieji, kuriems buvo pasireiškę epizodiniai migrenos priepuoliai (mažiau kaip 15 galvos skausmo dienų per mėnesį). Iš viso 875 pacientai (742 moterys, 133 vyrai) atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į vieną iš trijų gydymo grupių: po oda suleidžiant 675 mg fremanezumabo kartą per tris mėnesius (kas ketvirtį, n = 291), 225 mg fremanezumabo kartą per mėnesį (kas mėnesį, n = 290) arba placebo kartą per mėnesį (n = 294). Demografiniai ir pradiniai ligos rodikliai buvo panašūs ir tolygiai pasiskirstę tarp tiriamųjų grupių. Pacientų amžiaus mediana buvo 42 metai (intervalas: 18-70 metų), 85 % buvo moterys ir 80 % – baltodžiai. Vidutinis migrenos pasireiškimo dažnis pradinio įvertinimo metu buvo maždaug 9 migrenos dienos per mėnesį. Tyrimo metu pacientams buvo leidžiama vartoti vaistinius preparatus ūminiam galvos skausmui malšinti. Pacientų pogrupiui (21 %) taip pat buvo leista kartu vartoti vieną įprastai profilaktikai skiriamą vaistinį preparatą (beta adrenoblokatorių, kalcio kanalų blokatorių / benzociklohepteną, antidepresantus, vaistinius preparatus nuo traukulių). Iš viso 19 % pacientų anksčiau buvo vartoję topiramato. 12 savaičių dvigubai koduoto gydymo kursą užbaigė iš viso 791 pacientas.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo vidutinio migrenos dienų skaičiaus per mėnesį vidutinis pokytis per 12 savaičių gydymo laikotarpį nuo pradinio įvertinimo. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo pasiektas migrenos dienų skaičiaus per mėnesį sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo bent 50 % (50 % atsako dažnis), pacientų pagal MIDAS skalę įvertinto negalios balo vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo ir vidutinio dienų, kai buvo vartojama vaistinių preparatų ūminiam galvos skausmui malšinti, skaičiaus per mėnesį pokytis nuo pradinio įvertinimo. Tiek skiriant fremanezumabo dozes kas mėnesį, tiek kas ketvirtį, nustatytas statistškai reikšmingas ir kliniškai svarbus pagerėjimas nuo pradinio įvertinimo pagal svarbiausias vertinamasias baigtis, palyginti su placebo (žr. 2 lentelę). Be to, šis poveikis pasireiškė jau pirmąjį mėnesį ir išliko visą gydymo laikotarpį (žr. 1 pav.).

1 pav. Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal vidutinį migrenos dienų skaičių per mėnesį 1 tyrimo metu



Vidurkis pradinio įvertinimo metu (vidutinis migrenos dienų skaičius per mėnesį): placebo – 9,1, AJOVY kas ketvirtį – 9,2, AJOVY kas mėnesį – 8,9.

2 lentelė. Svarbiausios veiksmingumo baigtys gydant epizodinę migreną 1-ojo tyrimo metu

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Placebas (n = 290)	675 mg fremanezumabo kas ketvirtį (n = 288)	225 mg fremanezumabo kas mėnesį (n = 287)
MDM			
Vidutinis pokytis ^a (95 % PI)	-2,2 (-2,68, -1,71)	-3,4 (-3,94, -2,96)	-3,7 (-4,15, -3,18)
GS (95 % PI) ^b	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
Pradinis (SN)			
<i>P</i> vertė (plg. su placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
GSDM			
Vidutinis pokytis ^a (95 % PI)	-1,5 (-1,88, -1,06)	-3,0 (-3,39, -2,55)	-2,9 (-3,34, -2,51)
GS (95 % PI) ^b	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
Pradinis (SN)			
<i>P</i> vertė (plg. su placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
50 % atsako dažnis			
Procentinė dalis [%]	27,9 %	44,4 %	47,7 %
<i>P</i> vertė (plg. su placebo)	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
75 % atsako dažnis			
Procentinė dalis [%]	9,7 %	18,4 %	18,5 %
<i>P</i> vertė (plg. su placebo)	-	<i>p</i> = 0,0025	<i>p</i> = 0,0023
MIDAS, bendras balas			
Vidutinis pokytis ^a (95 % PI)	-17,5 (-20,62, -14,47)	-23,0 (-26,10, -19,82)	-24,6 (-27,68, -21,45)
Pradinis (SN)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)
<i>P</i> vertė (plg. su placebo) ^a	-	<i>p</i> = 0,0023	<i>p</i> < 0,0001
DVŪGSM			
	-1,6 (-2,04, -1,20)	-2,9 (-3,34, -2,48)	-3,0 (-3,41, -2,56)

Vidutinis pokytis ^a (95 % PI)	- 7,7 (3,60)	-1,3 (-1,73, -0,78) 7,7 (3,70)	-1,3 (-1,81, -0,86) 7,7 (3,37)
GS (95 % PI) ^b			
Pradinis (SN)			
<i>P</i> vertė (plg. su placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

PI = pasikliautinis intervalas; DVŪGSM = dienų vaistiniais preparatais malšinant ūminį galvos skausmą skaičius per mėnesį; GSDM = mažiausiai vidutinio stiprumo galvos skausmo dienų skaičius per mėnesį; MIDAS = migrenos sukeltos negalios vertinimo skalė (angl. *Migraine Disability Assessment*);

MDM = migrenos dienų skaičius per mėnesį; SN = standartinis nuokrypis; GS = gydymo skirtumas

^a Visų vertinamųjų baigčių vidutinio pokyčio ir PI reikšmės yra pagrįstos ANCOVA kovariacinės analizės modeliu, į kurį įtraukti gydymo, lyties, regiono ir profilaktinio vaistų vartojimo pradiniu laikotarpiu (taip / ne) rodikliai buvo laikomi fiksuotu poveikiu, o atitinkama pradinė vertė ir metai nuo migrenos pradžios – kovariantėmis.

^b Gydymo skirtumas nustatytas remiantis mišrių kartotinio matavimo modelių (angl. *Mixed Models for Repeated Measures*, MMRM) analize, kurioje gydymo, lyties, regiono ir profilaktinio vaistų vartojimo pradiniu laikotarpiu (taip / ne), mėnesio ir gydymo mėnesio rodikliai buvo laikomi fiksuotu poveikiu, o atitinkama pradinė vertė ir metai nuo migrenos pradžios – kovariantėmis.

Pacientams, kurie kartu vartojo kitą vieną migrenos profilaktikai skirtą vaistinį preparatą, gydymo skirtumas pagal migrenos dienų per mėnesį (MDM) sumažėjimą tarp fremanezumabo 675 mg kas ketvirtį ir placebo buvo -1,8 dienos (95 % PI: -2,95; -0,55), o skirtumas tarp fremanezumabo 225 mg kas mėnesį ir placebo buvo -2,0 dienos (95 % PI: -3,21; -0,86).

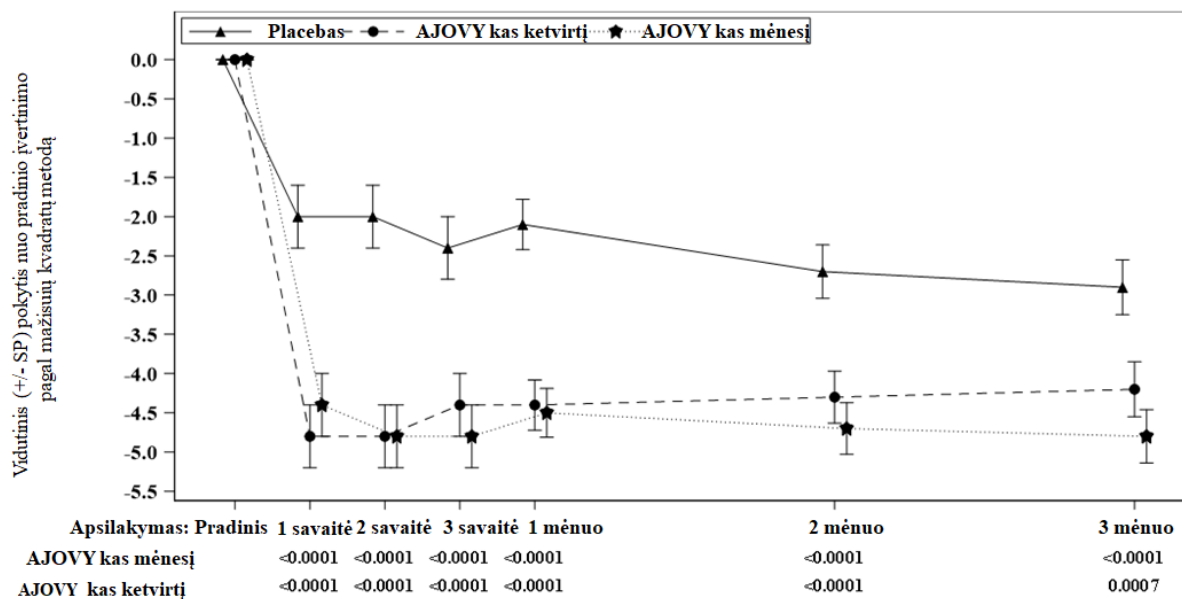
Pacientams, kurie anksčiau buvo vartoję topiramato, gydymo skirtumas pagal migrenos dienų per mėnesį (MDM) sumažėjimą tarp fremanezumabo 675 mg kas ketvirtį ir placebo buvo -2,3 dienos (95 % PI: -3,64; -1,00), o skirtumas tarp fremanezumabo 225 mg kas mėnesį ir placebo buvo -2,4 dienos (95 % PI: -3,61; -1,13).

Lėtinės migrenos tyrimas (2 tyrimas)

Lėtinės migrenos gydymas fremanezumabu buvo vertinamas atliekant atsitiktinių imčių, daugiacentrio, 12 savaičių trukmės, placebo kontroliuojamą, dvigubai koduotą tyrimą (2 tyrimą). Tiriamųjų populiaciją sudarė suaugusieji, kuriems buvo pasireiškusi lėtinė migrena (15 arba daugiau galvos skausmo dienų per mėnesį). Iš viso 1 130 pacientų (991 moteris, 139 vyrai) atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į vieną iš trijų gydymo grupių: po oda buvo suleidžiama 675 mg fremanezumabo pradinė dozė, po to 225 mg fremanezumabo kartą per mėnesį (kas mėnesį, *n* = 379), 675 mg fremanezumabo kartą per tris mėnesius (kas ketvirtį, *n* = 376) arba placebo kartą per mėnesį (*n* = 375). Demografiniai ir pradiniai ligos rodikliai buvo panašūs ir tolygiai pasiskirstę tarp tiriamųjų grupių. Pacientų amžiaus mediana buvo 41 metai (intervalas: 18-70 metų), 88 % buvo moterys ir 79 % – baltaodžiai. Pradinis galvos skausmų dažnio vidurkis buvo maždaug 21 diena su galvos skausmu per mėnesį (iš kurių 13 dienų galvos skausmas buvo bent vidutinio stiprumo). Tyrimo metu pacientams buvo leidžiama vartoti vaistinius preparatus ūminiam galvos skausmui malšinti. Pacientų pogrupiui (21 %) taip pat buvo leista kartu vartoti vieną įprastai profilaktikai skiriamą vaistinį preparatą (beta adrenoblokatorių, kalcio kanalų blokatorių / benzociklohepteną, antidepresantų, vaistinių preparatų nuo traukulių). 30 % visų pacientų anksčiau buvo vartoję topiramato ir 15 % – onabotulino toksino A. 12 savaičių dvigubai koduoto gydymo kursą užbaigė iš viso 1 034 pacientai.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo vidutinis pokytis per 12 savaičių gydymo laikotarpį nuo pradinio įvertinimo, pagal vidutinį dienų, kai pasireiškė bent vidutinio stiprumo galvos skausmas, skaičių per mėnesį. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo pasiektas dienų, kai pasireiškia bent vidutinio stiprumo galvos skausmas, skaičiaus per mėnesį sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo bent 50 % (50 % atsako dažnis), pacientų įvertinto galvos skausmo poveikio balo pagal HIT-6 skalę vidurkio pokytis nuo pradinio įvertinimo ir vidutinio dienų, kai buvo vartojama vaistinių preparatų ūminiam galvos skausmui malšinti, skaičiaus per mėnesį pokytis nuo pradinio įvertinimo. Tiek skiriant fremanezumabo dozes kas mėnesį, tiek kas ketvirtį, nustatytas statistiškai reikšmingas ir kliniškai svarbus pagerėjimas nuo pradinio įvertinimo pagal svarbiausias vertinamąsias baigtis, palyginti su placebo (žr. 3 lentelę). Be to, šis poveikis pasireiškė jau pirmąjį mėnesį ir išliko visą gydymo laikotarpį (žr. 2 pav.).

2 pav. Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal vidutinį dienų, kai pasireiškia bent vidutinio stiprumo galvos skausmas, skaičių per mėnesį 2 tyrimo metu



Pradinis vidurkis (vidutinis mažiausiai vidutinio stiprumo galvos skausmo dienų skaičius per mėnesį): placebo – 13,3, AJOVY kas ketvirtį – 13,2, AJOVY kas mėnesį – 12,8.

3 lentelė. Svarbiausios veiksmingumo baigtys gydant lėtinę migreną 2 tyrimo metu

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Placebas (n = 371)	675 mg fremanezumabo kas ketvirtį (n = 375)	225 mg fremanezumabo kas mėnesį po 675 mg pradinės dozės (n = 375)
GSDM			
Vidutinis pokytis ^a (95 % PI)	-2,5 (-3,06, -1,85)	-4,3 (-4,87, -3,66)	-4,6 (-5,16, -3,97)
GS (95 % PI) ^b	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
Pradinis (SN)			
<i>P</i> vertė (plg. su placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
MDM			
Vidutinis pokytis ^a (95 % PI)	-3,2 (-3,86, -2,47)	-4,9 (-5,59, -4,20)	-5,0 (-5,70, -4,33)
GS (95 % PI) ^b	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
Pradinis (SN)			
<i>P</i> vertė (plg. su placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
50 % atsako dažnis			
GSDM			
Procentinė dalis [%]	18,1 %	37,6 %	40,8 %
<i>P</i> vertė (plg. su placebo)	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
75 % atsako dažnis			
GSDM			
Procentinė dalis [%]	7,0 %	14,7 %	15,2 %
<i>P</i> vertė (plg. su placebo)	-	<i>p</i> = 0,0008	<i>p</i> = 0,0003
HIT-6, bendras balas			
Vidutinis pokytis ^a (95 % PI)	-4,5 (-5,38, -3,60)	-6,4 (-7,31, -5,52)	-6,7 (-7,71, -5,97)
Pradinis (SN)	64,1 (4,79)	64,3 (4,75)	64,6 (4,43)
<i>P</i> vertė (plg. su placebo) ^a	-	<i>p</i> = 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
DVŪGSM			
	-1,9 (-2,48, -1,28)	-3,7 (-4,25, -3,06)	-4,2 (-4,79, -3,61)

Vidutinis pokytis ^a (95 % PI)	- 13,0 (6,89)	-1,7 (-2,40, -1,09) 13,1 (6,79)	-2,3 (-2,95, -1,64) 13,1 (7,22)
GS (95% CI) ^b Pradinis (SN)			
<i>P</i> vertė (plg. su placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

PI = pasikliautinis intervalas; HIT-6 = galvos skausmo poveikio testas; DVŪGSM = dienų vaistais malšinant ūminį galvos skausmą skaičius per mėnesį; GSDM = mažiausiai vidutinio stiprumo galvos skausmo dienų skaičius per mėnesį; MDM = migrenos dienų skaičius per mėnesį; SN = standartinis nuokrypis; GS = gydymo skirtumas

^a Visų vertinamųjų baigčių vidutinio pokyčio ir PI reikšmės yra pagrįstos ANCOVA kovariacinės analizės modeliu, į kurį įtraukti gydymo, lyties, regiono ir profilaktinio vaistų vartojimo pradiniu laikotarpiu (taip / ne) rodikliai buvo laikomi fiksuotu poveikiu, o atitinkama pradinė vertė ir metai nuo migrenos pradžios – kovariantėmis.

^b Gydymo skirtumas nustatytas remiantis MMRM analize, kurioje gydymo, lyties, regiono ir profilaktinio vaistų vartojimo pradiniu laikotarpiu (taip / ne), mėnesio ir gydymo mėnesio rodikliai buvo laikomi fiksuotu poveikiu, o atitinkama pradinė vertė ir metai nuo migrenos pradžios – kovariantėmis.

Pacientams, kurie kartu vartojo kitą vieną migrenos profilaktikai skirtą vaistinį preparatą, gydymo skirtumas pagal dienų, kai pasireiškia bent vidutinio stiprumo galvos skausmas (GSDM), sumažėjimą per mėnesį tarp fremanezumabo 675 mg kas ketvirtį ir placebo buvo -1,3 dienos (95 % PI: -2,66; 0,03), o skirtumas tarp fremanezumabo 225 mg, vartojamo kas mėnesį po pradinės 675 mg dozės, ir placebo buvo -2,0 dienos (95 % PI: -3,27; -0,67).

Pacientams, kurie anksčiau buvo vartoję topiramato, gydymo skirtumas pagal dienų, kai pasireiškia bent vidutinio stiprumo galvos skausmas (GSDM), sumažėjimą per mėnesį tarp fremanezumabo 675 mg kas ketvirtį ir placebo buvo -2,7 dienos (95 % PI: -3,88; -1,51), o skirtumas tarp fremanezumabo 225 mg, vartojamo kas mėnesį po pradinės 675 mg dozės, ir placebo buvo -2,9 dienos (95 % PI: -4,10; -1,78). Pacientams, kurie anksčiau buvo vartoję onabotulino toksino A, gydymo skirtumas pagal dienų, kai pasireiškia bent vidutinio stiprumo galvos skausmas (GSDM), sumažėjimą per mėnesį tarp fremanezumabo 675 mg kas ketvirtį ir placebo buvo -1,3 dienos (95 % PI: -3,01; -0,37), o skirtumas tarp fremanezumabo 225 mg, vartojamo kas mėnesį po pradinės 675 mg dozės, ir placebo buvo -2,0 dienos (95 % PI: -3,84; -0,22).

Maždaug 52 % tyrime dalyvavusių pacientų perdozavo vaistinius preparatus ūminiam galvos skausmui malšinti. Nustatytas gydymo skirtumas pagal dienų, kai pasireiškia bent vidutinio stiprumo galvos skausmas (GSDM), sumažėjimą per mėnesį tarp fremanezumabo 675 mg kas ketvirtį ir placebo šiems pacientams buvo -2,2 dienos (95 % PI: -3,14; -1,22), o skirtumas tarp fremanezumabo 225 mg, vartojamo kas mėnesį po pradinės 675 mg dozės, ir placebo buvo -2,7 dienos (95 % PI: -3,71; -1,78).

Ilgalaikis tyrimas (3 tyrimas)

Visiems epizodine ir lėtine migrena sergantiems pacientams veiksmingumas išliko dar papildomai iki 12 mėnesių, atliekant ilgalaikį tyrimą (3 tyrimas), kurio metu pacientams kas mėnesį buvo skiriama 225 mg arba kas ketvirtį 675 mg fremanezumabo. 79 % pacientų užbaigė 3 tyrimo 12 mėnesių trukmės gydymo kursą. Jungtiniais abiejų dozavimo režimų grupių duomenimis, po 15 mėnesių nustatyta 6,6 dienos mažiau migrenos dienų per mėnesį, palyginti su 1 tyrimo ir 2 tyrimo pradiniais rodikliais. 61 % pacientų, bebaigiančių 3 tyrimą, paskutinį tyrimo mėnesį pasiekė 50 % atsaką. Kombinuoto 15 mėnesių trukmės gydymo laikotarpiu saugumo signalų nepastebėta.

Vidiniai ir išoriniai veiksniai

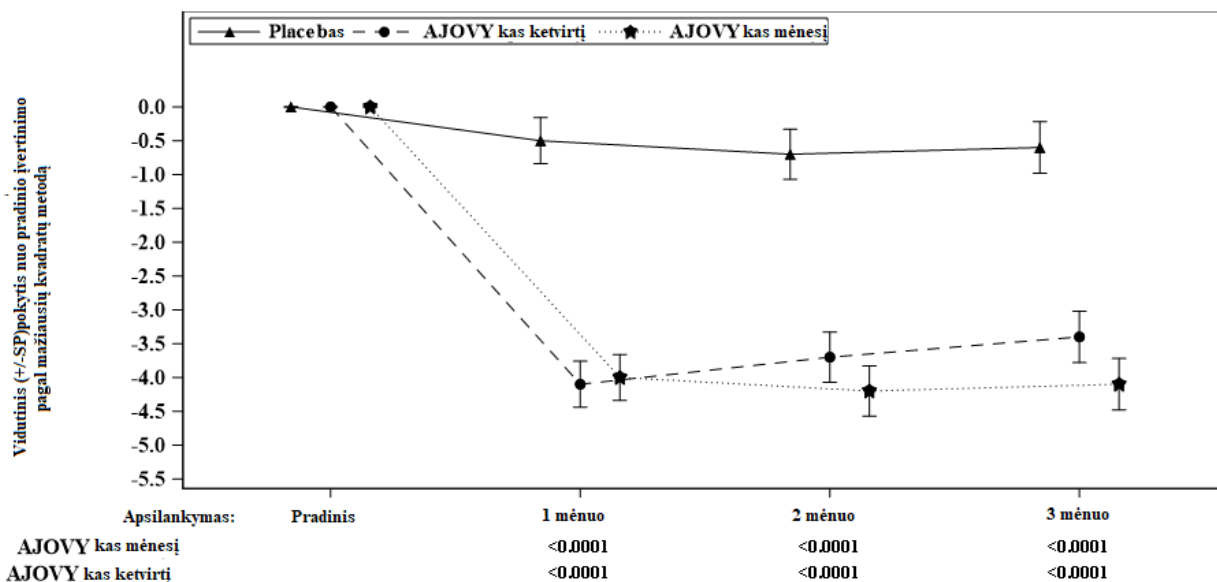
Fremanezumabo veiksmingumas ir saugumas nustatytas, nepaisant amžiaus, lyties, rasės, kartu vartojamų profilaktinių vaistinių preparatų (beta adrenoblokatorių, kalcio kanalų blokatorių / benzocikloheptenų, antidepresantų, vaistinių preparatų nuo traukulių), topiramato ar onabotulino toksino A vartojimo nuo migrenos praeityje ir vaistų ūminiam galvos skausmui malšinti perdozavimo. Duomenų apie fremanezumabo vartojimą ≥ 65 metų pacientams (2 % pacientų) nėra.

Sunkiai gydoma migrena

Fremanezumabo veiksmingumas ir saugumas gydant iš viso 838 epizodine ir lėtine migrena sergančius pacientus, kuriems yra dokumentais patvirtintas nepakankamas atsakas į anksčiau vartotus dviejų-keturių klasių vaistinius preparatus, skiriamus išvengti migrenai, buvo vertinamas atliekant atsitiktinių imčių tyrimą (4 tyrimą), kurį sudarė 12 savaičių trukmės dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo gydymo etapas ir 12 savaičių trukmės atviras etapas.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo vidutinio migrenos dienų skaičiaus per mėnesį vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo per 12 savaičių dvigubai koduoto gydymo laikotarpį. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo pasiektas migrenos dienų skaičiaus per mėnesį sumažėjimas bent 50 % nuo pradinio įvertinimo, vidutinio dienų, kai pasireiškia ne lengvesnis nei vidutinio stiprumo galvos skausmas, skaičiaus per mėnesį vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo ir vidutinio dienų, kai buvo vartojama vaistinių preparatų ūminiam galvos skausmui malšinti, skaičiaus per mėnesį pokytis nuo pradinio įvertinimo. Tiek skiriant fremanezumabo dozes kas mėnesį, tiek kas ketvirtį, nustatytas statistiškai reikšmingas ir kliniškai svarbus pagerėjimas nuo pradinio įvertinimo pagal svarbiausias vertinamąsias baigtis, palyginti su placebo. Todėl 4 tyrimo rezultatai atitinka pagrindinius ankstesnių veiksmingumo tyrimų duomenis ir papildomai rodo veiksmingumą gydant sunkiai gydomą migreną, įskaitant migrenos dienų skaičiaus per mėnesį (MDSM) vidutinį sumažėjimą -3,7 (95 % PI: -4,38; -3,05) gydant fremanezumabu kas ketvirtį ir -4,1 (95 % PI: -4,73; -3,41) gydant fremanezumabu kas mėnesį, palyginti su -0,6 (95 % PI: -1,25; 0,07) placebo gydomiems pacientams. 34 % pacientų, gydomų fremanezumabu kas ketvirtį, ir 34 % pacientų, gydomų fremanezumabu kas mėnesį, buvo pasiektas MDSM sumažėjimas ne mažiau kaip 50 %, palyginti su 9 % placebo gydomiems pacientams ($p < 0,0001$) 12 savaičių gydymo laikotarpiu. Be to, šis poveikis pasireiškė jau pirmąjį mėnesį ir išliko visą gydymo laikotarpį (žr. 3 pav.). 6 mėnesių trukmės gydymo laikotarpiu saugumo signalų nepastebėta.

3 pav. Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal vidutinį migrenos dienų skaičių per mėnesį 4 tyrimo metu



Pradinio įvertinimo vidurkis (vidutinis migrenos dienų skaičius per mėnesį): Placebas: 14,4, AJOVY kas ketvirtį: 14,1, AJOVY kas mėnesį: 14,1.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti AJOVY tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis migreninio galvos skausmo profilaktinio gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems tiriamiesiems po oda suleidus vienkartinės 225 mg ir 675 mg fremanezumabo dozes, laiko iki didžiausios koncentracijos (t_{max}) mediana buvo nuo 5 iki 7 dienų. Po oda sveikiems tiriamiesiems suleisto 225 mg ir 900 mg fremanezumabo biologinis prieinamumas buvo nuo 55 % ($\pm$ SN 23 %) iki 66 % ($\pm$ SN 26 %). Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenimis, nustatyta, kad koncentracija plazmoje proporcingai didėjo didinant dozę vartojant nuo 225 mg iki 675 mg dozes. Pastovi koncentracija plazmoje buvo pasiekta per maždaug 168 dienas (per maždaug 6 mėnesius), vaistinį preparatą vartojant po 225 mg kas mėnesį ir po 675 mg kas ketvirtį. Kumuliacijos koeficiento mediana, remiantis vartojimo kartą per mėnesį ir kartą per ketvirtį režimais, yra atitinkamai maždaug 2,4 ir 1,2.

Pasiskirstymas

Tariant, kad pacientų populiacijai galioja pagal modelį nustatytas apskaičiuotasis 66 % ($\pm$ SN 26 %) biologinis prieinamumas, tipinio paciento pasiskirstymo tūris buvo 3,6 l (variacijos koeficientas, VK 35,1 %), po oda suleidus 225 mg, 675 mg ir 900 mg fremanezumabo.

Biotransformacija

Tikėtina, kad fremanezumabas, panašiai kaip ir kiti monokloniniai antikūnai, fermentinės proteolizės būdu suskyla į smulkius peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Tariant, kad pacientų populiacijai galioja pagal modelį nustatytas apskaičiuotasis 66 % ($\pm$ SN 26 %) biologinis prieinamumas, tipinio paciento centrinis klirensas buvo 0,09 l per parą (23,4 % VK), po oda suleidus 225 mg, 675 mg ir 900 mg fremanezumabo. Susidarę smulkūs peptidai ir aminorūgštys organizme gali būti toliau įtraukiami į baltymų sintezę *de novo* arba yra pašalinami per inkstus. Apskaičiuotasis fremanezumabo pusinės eliminacijos laikas yra 30 dienų.

Tam tikros populiacijos

Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę, buvo įvertinti 2 546 tiriamųjų duomenys atsižvelgiant į amžių, rasę, lytį ir kūno svorį. Mažiausio kūno svorio kvartilyje (43,5-60,5 kg) ekspozicija turėtų būti maždaug dvigubai didesnė negu didžiausio kūno svorio kvartilyje (84,4-131,8 kg). Tačiau kūno svoris neturėjo pastebėtos įtakos klinikiniam veiksmingumui, remiantis epizodine ir lėtine migrena sergančių pacientų ekspozicijos ir atsako analizės duomenimis. Fremanezumabo dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie ekspozicijos ir veiksmingumo santykį tiriamiesiems, kurių kūno svoris > 132 kg, nėra.

Inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas

Kadangi nėra žinoma, kad monokloniniai antikūnai būtų šalinami per inkstus ar metabolizuojami kepenyse, inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimai neturėtų veikti fremanezumabo farmakokinetikos. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($eGFR < 30$ ml/min./1,73m²), tyrimų neatlikta. Atlikus AJOVY klinikinių tyrimų integruotą populiacijos farmakokinetikos duomenų analizę, fremanezumabo farmakokinetikos skirtumų tarp pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ar kepenų funkcijos sutrikimas, ir tiriamųjų, kurių inkstų ar kepenų funkcija buvo normali, nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kadangi fremanezumabas yra monokloninis antikūnas, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas

L-histidino hidrochloridas monohidratas

Sacharozė

Etilendiamintetraacto rūgšties dinatrio druska (EDTA) dihidratas

Polisorbatas 80 (E 433)

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Užpildytas švirkštas

3 metai

Užpildytas švirkštiklis

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą (-us) arba užpildytą (-us) švirkštiklį (-ius) laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ne šaldytuve AJOVY galima laikyti iki 7 dienų ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Jei AJOVY buvo laikomas ne šaldytuve ilgiau kaip 7 dienas, jį reikia išmesti.

Jeigu buvo laikoma kambario temperatūroje, į šaldytuvą dėti nebegalima.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užpildytas švirkštas

1,5 ml tirpalo 2,25 ml I tipo stiklo švirkšte su stūmoklio kamščiu (brombutilo gumos) ir adata.

Pakuotėse yra 1 arba 3 užpildyti švirkštai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Užpildytas švirkštiklis

Užpildytas švirkštiklis su 1,5 ml tirpalo, esančio 2,25 ml I tipo stiklo švirkšte su stūmoklio kamščiu (brombutilo gumos) ir adata.

Pakuotėse yra 1 arba 3 užpildyti švirkštikliai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo instrukcija

Būtina atidžiai pažingsniui laikytis pakuotės lapelio pabaigoje pateiktos išsamios vartojimo instrukcijos.

Užpildytas švirkštas ir užpildytas švirkštiklis skirti tik vienkartiniam vartojimui.

AJOVY vartoti negalima, jeigu tirpalas yra susidrumstęs, pakitusios spalvos arba jame yra dalelių.

AJOVY vartoti negalima, jeigu tirpalas buvo užšaldytas.

Užpildyto švirkšto ir užpildyto švirkštiklio negalima purtyti.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Užpildytas švirkštas

EU/1/19/1358/001 – 1 užpildytas švirkštas

EU/1/19/1358/002 – 3 užpildyti švirkštai

Užpildytas švirkštiklis

EU/1/19/1358/003 – 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/19/1358/004 – 3 užpildyti švirkštikliai

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. kovo 28 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. lapkričio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

CELLTRION Inc.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Korėjos Respublika

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AJOVY 225 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
fremanezumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkšte yra 225 mg fremanezumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, etilendiamintetraacto rūgšties dinatrio druska (EDTA) dihidratas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 1,5 ml tirpalo

3 užpildyti švirkštai, kuriuose yra po 1,5 ml tirpalo

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

Tik vienkartiniam vartojimui.

ATIDARYTI ČIA

PAKELTI ČIA

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Jei AJOVY buvo laikomas ne šaldytuve ilgiau kaip 7 dienas, jį reikia išmesti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1358/001 1 užpildytas švirkštas

EU/1/19/1358/002 3 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

AJOVY švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

AJOVY 225 mg injekcija
fremanezumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AJOVY 225 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
fremanezumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkštiklyje yra 225 mg fremanezumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, etilendiamintetraacto rūgšties dinatrio druska (EDTA) dihidratas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštiklis, kuriame yra 1,5 ml tirpalo

3 užpildyti švirkštikliai, kuriuose yra po 1,5 ml tirpalo

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

Tik vienkartiniam vartojimui.

ATIDARYTI ČIA

PAKELTI ČIA

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildytus švirkštikius laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

AJOVY reikia išmesti, jeigu jis laikytas ne šaldytuve ilgiau kaip 7 dienas.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1358/003 1 užpildytas švirkštklis

EU/1/19/1358/004 3 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

AJOVY švirkštklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

AJOVY 225 mg injekcija
fremanezumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

AJOVY 225 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte fremanezumabas (*fremanezumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra AJOVY ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant AJOVY
3. Kaip vartoti AJOVY
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti AJOVY
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra AJOVY ir kam jis vartojamas

Kas yra AJOVY

AJOVY – tai vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos fremanezumabo, monokloninio antikūno, tam tikros rūšies baltymo, kuris geba atpažinti specifinį taikinį organizme ir prie jo prisijungti.

Kaip AJOVY veikia

Organizme esanti medžiaga, vadinama su kalcitonino genu susijusiu peptidu (angl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP), vaidina svarbų vaidmenį atsirandant migreniniam skausmui. Fremanezumabas jungiasi prie CGRP ir neleidžia jam veikti. Šis CGRP aktyvumo sumažinimas malšina migrenos priepuolius.

Kam AJOVY vartojamas

AJOVY vartojamas migrenos profilaktikai suaugusiems, kuriuos migreninis skausmas vargina bent 4 dienas per mėnesį.

Kokia AJOVY vartojimo nauda

Vartojant AJOVY ne taip dažnai ištinka migrenos priepuoliai ir sumažėja dienų, kai skauda galvą. Šis vaistas taip pat mažina migrenos sukeltą negalią ir mažina vaistų, vartojamų migrenos priepuoliams malšinti, poreikį.

2. Kas žinotina prieš vartojant AJOVY

AJOVY vartoti draudžiama

Šio vaisto vartoti negalima, jeigu yra alergija fremanezumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, jeigu Jums suleidus AJOVY pasireiškė kokių nors sunkios alerginės reakcijos požymių, pvz., pasunkėjo kvėpavimas, patino lūpos

ir liežuvis arba labai išbėrė. Tokių reakcijų gali pasireikšti per 24 valandas po AJOVY pavartojimo, tačiau kartais jo gali būti uždelstos.

Jeigu sergate arba prieš vartodami šį vaistą sirgote širdies ir kraujagyslių liga (yra ar buvo sutrikimų, veikiančių širdį ir kraujagysles), apie tai pasakykite gydytojui, nes AJOVY vartojimas tam tikromis širdies ir kraujagyslių ligomis sergantiems pacientams neištirtas.

Vaikams ir paaugliams

AJOVY nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes vaisto vartojimas šioje amžiaus grupėje neištirtas.

Kiti vaistai ir AJOVY

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėštumo metu AJOVY geriau nevartoti, nes šio vaisto poveikis nėščioms moterims nežinomas.

Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jums kartu su gydytoju reikia nuspręsti, ar vartosite AJOVY žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas neturėtų veikti Jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

AJOVY sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti AJOVY

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Prieš vartodami AJOVY, atidžiai perskaitykite užpildyto švirkšto naudojimo instrukciją.

Kiek ir kada vaisto leisti

Gydytojas su Jums aptars ir nuspręs, koks dozavimo planas Jums tinkamiausias. Rekomenduojami du dozavimo variantai:

- viena injekcija (225 mg) kartą per mėnesį (vartojama kas mėnesį);
- trys injekcijos (675 mg) kartą per 3 mėnesius (vartojama kas ketvirtį).

Jeigu Jūsų dozė yra 675 mg, susileiskite tris injekcijas vieną po kitos, kiekvieną į skirtingą vietą.

AJOVY leidžiamas po oda (poodinė injekcija). Gydytojas arba slaugytojas Jums arba Jūsų globėjui paaiškins, kaip leisti vaistą. Neleiskite AJOVY, kol Jūsų arba Jūsų globėjo neišmokė to daryti gydytojas arba slaugytojas.

Kalendoriuje arba dienyne užsirašykite priminimą, kada vartoti kitą dozę, kad jos nepraleistumėte ar nevartotumėte dozės per greitai po paskutinės dozės.

Ką daryti pavartojus per didelę AJOVY dozę?

Jeigu pavartojote per didelę AJOVY dozę, pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti arba praleidus AJOVY dozę

Jeigu AJOVY dozę praleidote, praleistą dozę susileiskite kuo greičiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu abejojate, kada leisti AJOVY, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Skausmas, sukietėjimas arba paraudimas injekcijos vietoje

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Niežėjimas injekcijos vietoje

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

Išbėrimas injekcijos vietoje

Alerginės reakcijos, pvz., išbėrimas, patinimas arba dilgėlinė

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

Sunkios alerginės reakcijos (jų požymiai, be kita ko, gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, lūpų ir liežuvio patinimas arba stiprus išbėrimas) (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti AJOVY

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant švirkšto etiketės ir išorinės dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šį vaistą galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip vieną 7 dienų laikotarpį laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Jei vaistas buvo laikomas ne šaldytuve ilgiau kaip 7 dienas, jį reikia išmesti.

Jeigu buvo laikoma kambario temperatūroje, į šaldytuvą dėti nebegalima.

Pastebėjus, kad išorinė dėžutė buvo atidaryta arba pažeistas švirkštas, kad vaistas yra susidrumstęs, pakitusios spalvos arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

AJOVY sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fremanezumabas.
Kiekviename užpildytame švirkšte yra 225 mg fremanezumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, etilendiamintetraacto rūgšties dinatrio druska (EDTA) dihidratas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

AJOVY išvaizda ir kiekis pakuotėje

AJOVY yra injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte su pritvirtinta injekcine adata lizdinėje plokštelėje. AJOVY yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 1,5 ml tirpalo.

AJOVY tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 arba 3 užpildyti švirkštai. Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Norge

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Vartojimo instrukcija

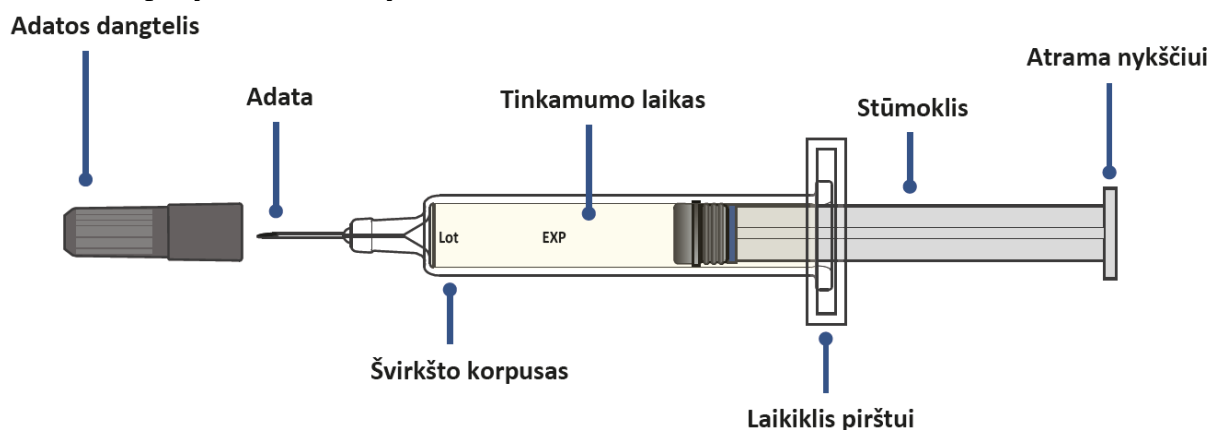
AJOVY 225 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte fremanezumabas

Prieš pradėdami naudoti AJOVY užpildytą švirkštą, perskaitykite išsamią instrukciją ir atidžiai jos laikykitės.

Svarbi informacija:

- Atidžiai perskaitykite AJOVY pakuotės lapelį, kad daugiau sužinotumėte apie Jums paskirtą vaistą.
- Jokių metu **negalima** stūmoklio patraukti atgal, nes užpildytas švirkštas gali sulūžti.
- **Negalima** užpildyto švirkšto purtyti.
- **Nedelsdami padėkite dėžutę atgal į šaldytuvą**, jeigu dėžutėje liko nenaudotų užpildytų švirkštų.

AJOVY užpildyto švirkšto dalys



1 žingsnis. Pasiruošimas injekcijai

a) Pasiruoškite šias injekcijai reikalingas priemones:

- 1 arba 3 AJOVY užpildyti švirkštai 1 arba 3 injekcijoms suleisti, priklausomai nuo Jums paskirtos dozės;
- 1 alkoholiu suvilgytas tamponas vienai injekcijai
- 1 marlinis tamponas arba vatos gumulėlis vienai injekcijai
- 1 aštrių atliekų arba nepraduriama talpyklė

b) Pasiruoštas priemonės padėkite ant švaraus, lygaus paviršiaus.

c) Palaukite 30 minučių, kol AJOVY sušils iki kambario temperatūros (<30 °C), kad injekcijos metu patirtumėte mažiau diskomforto.

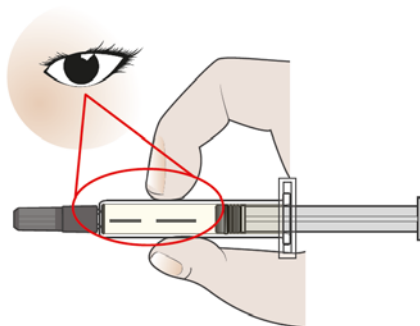
- **Negalima** užpildyto švirkšto palikti tiesioginėje saulės šviesoje.
- **Negalima** užpildyto švirkšto šildyti mikrobangų krosnelėje ar naudojant bet kokią kitą šilumos šaltinį.
- **Negalima** nuimti adatos dangtelio.

d) Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu ir sausai nusišluostykite švari rankšluosčiu.

e) Apžiūrėkite AJOVY užpildytą švirkštą.

- Patikrinkite švirkšto etiketę. Įsitikinkite, kad ant etiketės nurodytas pavadinimas AJOVY.
- Įsitikinkite, kad švirkšto viduje esantis vaistas yra skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas.
- Užpildytame švirkšte galite matyti smulkių oro burbuliukų. Tai normalu.
- Pastebėjus bet kurį iš toliau nurodytų požymių, užpildyto švirkšto naudoti **negalima**:
 - Švirkštas atrodo apgadintas.

- Yra pasibaigęs tinkamumo laikas arba užpildytas švirkštas laikytas ne šaldytuve ilgiau kaip 7 dienas.
- Vaistas yra drumstas, pakitusios spalvos arba jame yra dalelių.



f) Pasirinkite injekcijos sritį.

- Vaisto injekcijai **pasirinkite** bet kurią iš šių sričių:
 - **pilvo sritis**, išskyrus plotą maždaug 5 cm spinduliu aplink bambą;
 - **priekinė šlaunies pusė**, maždaug 5 cm virš kelio ir 5 cm žemiau kirkšnies;
 - **užpakalinė žasto pusė**, mėsingose užpakalinės žasto dalies srityse.
- Jeigu reikia suleisti kelias injekcijas, jas galima atlikti toje pačioje arba skirtingose srityse (pilvo, šlaunies, žasto), tačiau stenkitės vaisto neleisti į tiksliai tą pačią vietą.



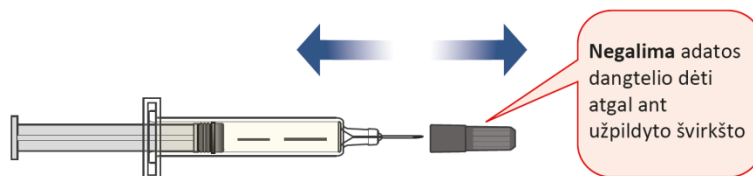
g) Nuvalykite injekcijos sritį.

- Pasirinktą injekcijos vietą nuvalykite nauju alkoholiu suvilgytu švarių tamponu.
- Palaukite 10 sekundžių prieš pradėdami injekciją, kad nudžiūtų oda.
- **Negalima** AJOVY leisti srityje, kuri yra skausminga, paraudusi, karšta, pažeista kraujosruvų, sukietėjusi, tatuiruota arba kurioje yra randų arba strijų.

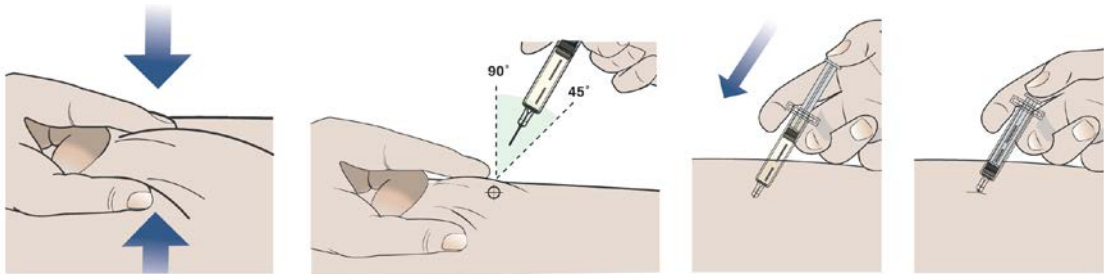
2 žingsnis. Kaip vaistą leisti

a) Tik tada, kai būsite pasirengę leisti vaistą, nuo adatos tiesiai nutraukite ir išmeskite dangtelį.

- **Nedėkite** adatos dangtelio atgal ant užpildyto švirkšto, kad nesusižalotumėte ir neužsikrėstumėte.
- **Nelieskite** adatos.



b) Susileiskite vaistą toliau nurodyta 4 žingsnių seka.

1. Švelniai suimkite mažiausiai 2,5 cm nuvalytos odos.	2. Įdurkite adatą į suimtą odą nuo 45 ° iki 90 ° kampu.	3. Lėtai stumkite stūmoklį.	4. Sustumkite stūmoklį iki pat galo, kol sustos, kad būtų suleistas visas vaistas.
			

c) Ištraukite adatą iš odos.

- Kai susileidote visą vaistą, tiesiu judesiu ištraukite adatą.
- Niekada vėl **nedenkite** adatos dangteliu, kad nesusižeistumėte ir neužsikrėstumėte.



d) Užspauskite injekcijos vietą.

- Injekcijos vietą kelioms sekundėms švelniai prispauskite švari, sausu vatos gumulėliu arba marlės tamponu.
- **Negalima** trinti injekcijos vietos ar dar kartą naudoti užpildyto švirkšto.

3 žingsnis. Užpildyto švirkšto atliekų tvarkymas

a) Užpildytą švirkštą tuoj pat išmeskite.

- Naudotus užpildytus švirkštus (su vis dar uždėta adata) po naudojimo iškart sudėkite į aštrių atliekų talpyklę.
- **Negalima** palaidų adatų, švirkštų ar užpildytų švirkštų išmesti su buitinėmis atliekomis.
- **Negalima** išmesti aštrių atliekų talpyklių su perdirbti skirtomis atliekomis.

b) Kaip išmesti talpyklę, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Jeigu Jūsų dozė yra 675 mg, pakartokite nuo 1 e) iki 3 a) veiksmus su antru ir trečiu užpildytu švirkštu, kad suleistumėte visą dozę.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

AJOVY 225 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje fremanezumabas (*fremanezumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra AJOVY ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant AJOVY
3. Kaip vartoti AJOVY
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti AJOVY
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra AJOVY ir kam jis vartojamas

Kas yra AJOVY

AJOVY – tai vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos fremanezumabo, monokloninio antikūno, tam tikros rūšies baltymo, kuris geba atpažinti specifinį taikinį organizme ir prie jo prisijungti.

Kaip AJOVY veikia

Organizme esanti medžiaga, vadinama su kalcitonino genu susijusiu peptidu (angl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP), vaidina svarbų vaidmenį atsirandant migreniniam skausmui.

Fremanezumabas jungiasi prie CGRP ir neleidžia jam veikti. Šis CGRP aktyvumo sumažinimas malšina migrenos priepuolius.

Kam AJOVY vartojamas

AJOVY vartojamas migrenos profilaktikai suaugusiesiems, kuriuos migreninis skausmas vargina bent 4 dienas per mėnesį.

Kokia AJOVY vartojimo nauda

Vartojant AJOVY ne taip dažnai ištinka migrenos priepuoliai ir sumažėja dienų, kai skauda galvą. Šis vaistas taip pat mažina migrenos sukeltą negalią ir mažina vaistų, vartojamų migrenos priepuoliams malšinti, poreikį.

2. Kas žinotina prieš vartojant AJOVY

AJOVY vartoti draudžiama

Šio vaisto vartoti negalima, jeigu yra alergija fremanezumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, jeigu Jums suleidus AJOVY pasireiškė kokių nors sunkios alerginės reakcijos požymių, pvz., pasunkėjo kvėpavimas, patino lūpos

ir liežuvis arba labai išbėrė. Tokių reakcijų gali pasireikšti per 24 valandas po AJOVY pavartojimo, tačiau kartais jo gali būti uždelstos.

Jeigu sergate arba prieš vartodami šį vaistą sirgote širdies ir kraujagyslių liga (yra ar buvo sutrikimų, veikiančių širdį ir kraujagysles), apie tai pasakykite gydytojui, nes AJOVY vartojimas tam tikromis širdies ir kraujagyslių ligomis sergantiems pacientams neištirtas.

Vaikams ir paaugliams

AJOVY nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes vaisto vartojimas šioje amžiaus grupėje neištirtas.

Kiti vaistai ir AJOVY

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėštumo metu AJOVY geriau nevartoti, nes šio vaisto poveikis nėščioms moterims nežinomas.

Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jums kartu su gydytoju reikia nuspręsti, ar vartosite AJOVY žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas neturėtų veikti Jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

AJOVY sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti AJOVY

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Prieš vartodami AJOVY, atidžiai perskaitykite užpildyto švirkštiklio naudojimo instrukciją.

Kiek ir kada vaisto leisti

Gydytojas su Jums aptars ir nuspręs, koks dozavimo planas Jums tinkamiausias. Rekomenduojami du dozavimo variantai:

- viena injekcija (225 mg) kartą per mėnesį (vartojama kas mėnesį);
- trys injekcijos (675 mg) kartą per 3 mėnesius (vartojama kas ketvirtį).

Jeigu Jūsų dozė yra 675 mg, susileiskite tris injekcijas vieną po kitos, kiekvieną į skirtingą vietą.

AJOVY leidžiamas po oda (poodinė injekcija). Gydytojas arba slaugytojas Jums arba Jūsų globėjui paaiškins, kaip leisti vaistą. Neleiskite AJOVY, kol Jūsų arba Jūsų globėjo neišmokė to daryti gydytojas arba slaugytojas.

Kalendoriuje arba dienyne užsirašykite priminimą, kada vartoti kitą dozę, kad jos nepraleistumėte ar nevartotumėte dozės per greitai po paskutinės dozės.

Ką daryti pavartojus per didelę AJOVY dozę?

Jeigu pavartojote per didelę AJOVY dozę, pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti arba praleidus AJOVY dozę

Jeigu AJOVY dozę praleidote, praleistą dozę susileiskite kuo greičiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu abejojate, kada leisti AJOVY, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Skausmas, sukietėjimas arba paraudimas injekcijos vietoje

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Niežėjimas injekcijos vietoje

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

Išbėrimas injekcijos vietoje

Alerginės reakcijos, pvz., išbėrimas, patinimas arba dilgėlinė

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

Sunkios alerginės reakcijos (jų požymiai, be kita ko, gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, lūpų ir liežuvio patinimas arba stiprus išbėrimas) (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti AJOVY

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant švirkštiklio etiketės ir išorinės dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šį vaistą galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip vieną 7 dienų laikotarpį laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Jei vaistas buvo laikomas ne šaldytuve ilgiau kaip 7 dienas, jį reikia išmesti.

Jeigu buvo laikoma kambario temperatūroje, į šaldytuvą dėti nebegalima.

Pastebėjus, kad išorinė dėžutė buvo atidaryta arba pažeistas švirkštiklis, kad vaistas yra susidrumstęs, pakitusios spalvos arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Švirkštiklis skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

AJOVY sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fremanezumabas.
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 225 mg fremanezumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, etilendiamintetraacto rūgšties dinatrio druska (EDTA) dihidratas, polisorbato 80 ir injekcinis vanduo.

AJOVY išvaizda ir kiekis pakuotėje

AJOVY yra injekcinis tirpalas (injekcija) vienadoziame užpildytame švirkštiklyje. AJOVY yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 1,5 ml tirpalo.

AJOVY tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 arba 3 užpildyti švirkštikliai. Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Vartojimo instrukcija

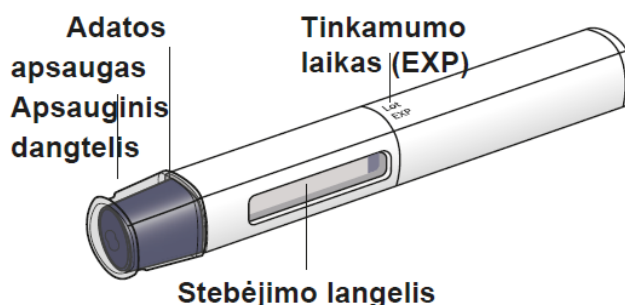
AJOVY 225 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje fremanezumabas

Prieš pradėdami naudoti AJOVY užpildytą švirkštiklį, perskaitykite išsamią instrukciją ir atidžiai jos laikykitės.

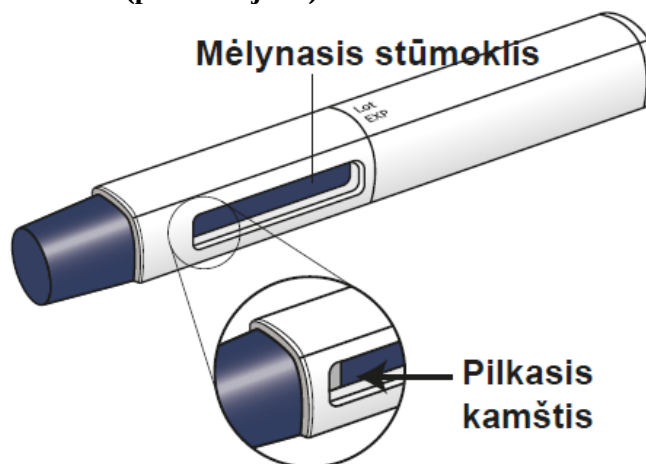
Svarbi informacija:

- Atidžiai perskaitykite AJOVY pakuotės lapelį, kad daugiau sužinotumėte apie Jums paskirtą vaistą.
- **Negalima** užpildyto švirkštiklio purtyti.
- **Nedelsdami padėkite dėžutę atgal į šaldytuvą**, jeigu dėžutėje liko nenaudotų užpildytų švirkštiklių.

AJOVY užpildytas švirkštiklis (prieš naudojimą)



AJOVY užpildytas švirkštiklis (po naudojimo)



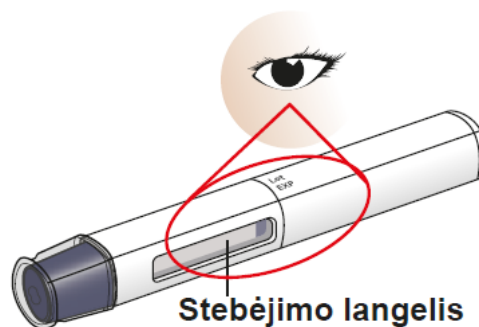
- Mėlynasis stūmoklis atliekant injekciją slenka stebėjimo langeliu žemyn. Baigus injekciją mėlynasis stūmoklis užpildo visą langelį. (Pastaba: mėlynajam stūmokliui užpildžius visą langelį matysite ir pilkąjį kamštį.)
- Leisdami AJOVY laikykite užpildytą švirkštiklį taip, kad rankomis neuždengtumėte stebėjimo langelio.

1 žingsnis. Pasiruošimas injekcijai

a) Pasiruoškite šias injekcijai reikalingas priemones:

- 1 arba 3 AJOVY užpildyti švirkštikliai 1 arba 3 injekcijoms suleisti, priklausomai nuo Jums paskirtos dozės;

- 1 alkoholiu suvilgytas tamponas vienai injekcijai
 - 1 marlinis tamponas arba vatos gumulėlis vienai injekcijai
 - 1 aštrių atliekų arba nepraduriama talpyklė
- b) Pasiruoštas priemonės padėkite ant švaraus, lygaus paviršiaus.**
- c) Palaukite 30 minučių, kol AJOVY sušils iki kambario temperatūros, kad injekcijos metu patirtumėte mažiau diskomforto.**
- **Negalima** užpildyto švirkštiklio palikti tiesioginėje saulės šviesoje.
 - **Negalima** užpildyto švirkštiklio šildyti mikrobangų krosnelėje ar naudojant bet kokią kitą šilumos šaltinį.
- d) Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu ir sausai nusišluostykite švari rankšluosčiu.**
- e) Apžiūrėkite AJOVY užpildytą švirkštiklį.**
- Patikrinkite švirkštiklio etiketę. Įsitikinkite, kad ant etiketės nurodytas pavadinimas AJOVY.
 - Įsitikinkite, kad švirkštiklio stebėjimo langelyje vaistas yra skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas.
 - Užpildytame švirkštiklyje galite matyti smulkių oro burbuliukų. Tai normalu.
 - Pastebėjus bet kurį iš toliau nurodytų požymių, užpildyto švirkštiklio naudoti **negalima**:
 - Švirkštiklis atrodo apgadintas.
 - Yra pasibaigęs tinkamumo laikas arba užpildytas švirkštiklis buvo laikomas ne šaldytuve ilgiau kaip 7 dienas.
 - Vaistas yra drumstas, pakitusios spalvos arba jame yra dalelių.



- f) Pasirinkite injekcijos sritį.**
- Vaisto injekcijai pasirinkite bet kurią iš šių sričių:
 - **pilvo sritis**, išskyrus plotą maždaug 5 cm spinduliu aplink bambą;
 - **prieikinė šlaunies pusė**, maždaug 5 cm virš kelio ir 5 cm žemiau kirkšnies;
 - **užpakalinė žasto pusė**, mėsingose užpakalinės žasto dalies srityse.
 - Jeigu reikia suleisti kelias injekcijas, jas galima atlikti toje pačioje arba skirtingose srityse (pilvo, šlaunies, žasto), tačiau stenkitės vaisto neleisti į tiksliai tą pačią vietą.



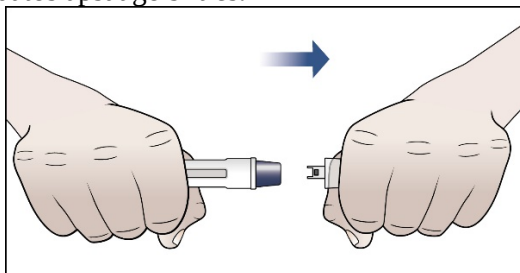
- g) Nuvalykite injekcijos sritį.**

- Pasirinktą injekcijos vietą nuvalykite nauju alkoholiu suvilgytu švriu tamponu.
- Palaukite 10 sekundžių prieš pradėdami injekciją, kad nudžiūtų oda.
- **Negalima** AJOVY leisti srityje, kuri yra skausminga, paraudusi, karšta, pažeista kraujosruvų, sukietėjusi, tatuiruota arba kurioje yra randų arba strijų.

2 žingsnis. Kaip vaistą leisti

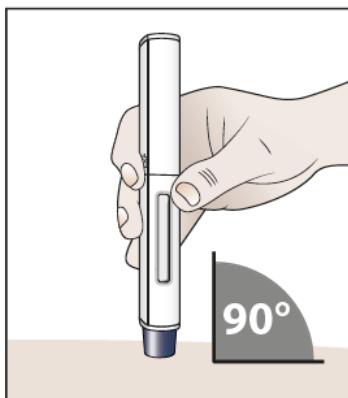
a) Nuimkite apsauginį dangtelį ir atgal jo nedėkite.

- Nuimkite apsauginį dangtelį traukdami tiesiai. **Nesukite.**
- **Nedėkite** apsauginio dangtelio atgal ant užpildyto švirkštiklio, kad nesusižalotumėte ir neužsikrėstumėte.
- **Nelieskite** adatos apsaugo srities.

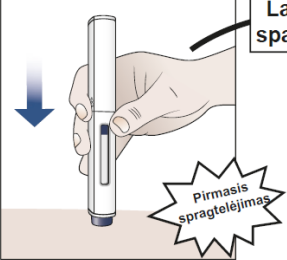
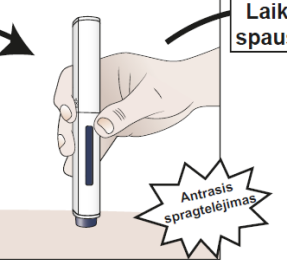
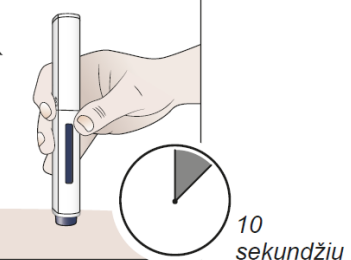


b) Susileiskite vaistą, kaip nurodyta toliau.

- Pridėkite užpildytą švirkštiklį prie odos injekcijos vietoje 90° kampu.

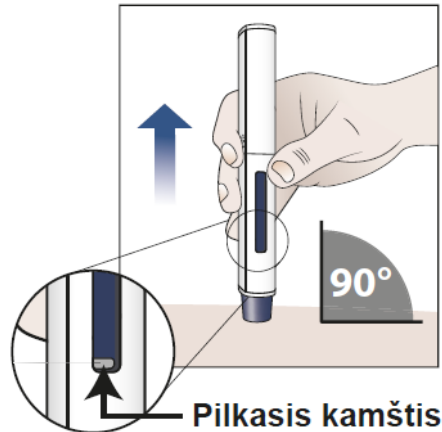


- Prispauskite užpildytą švirkštiklį prie odos ir laikykite prispaudę maždaug 30 sekundžių. **Nenustokite** spausti, kol nebus atlikti 3 toliau nurodyti veiksmai.

1. Išgirsite pirmąjį spragtelėjimą, reiškiantį, kad prasidėjo injekcija; ima slinkti mėlynasis stūmoklis.	2. Pasigirsta antrasis spragtelėjimas (maždaug 15 sekundžių po pirmojo); leidžiant vaistą stūmoklis slenka iki stebėjimo langelio apačios.	3. Palaukite dar 10 sekundžių, kad užtikrintumėte, jog suleistas visas vaistas.
		

c) Patikrinkite, ar mėlynasis stūmoklis užpildė visą stebėjimo langelį ir patraukite užpildytą švirkštiklį nuo odos.

- Kai susileidote visą vaistą, t. y. mėlynasis stūmoklis užpildė stebėjimo langelį ir galite matyti pilkąjį kamštį, patraukite užpildytą švirkštiklį nuo odos pakeldami jį tiesiai aukštyn ir nedelsdami išmeskite jį į aštrių atliekų talpyklę (žr. 3 žingsnį).
- Pakėlus užpildytą švirkštiklį nuo odos, adatos apsaugas grįžta į savo vietą iš užsifiksuoja, uždengdamas adatą.
- Niekada **nedėkite** atgal apsauginio dangtelio ant užpildyto švirkštiklio, kad nesusižeistumėte ir neužsikrėstumėte.



d) Užspauskite injekcijos vietą.

- Injekcijos vietą kelioms sekundėms švelniai prispauskite švari, sausu vatos gumulėliu arba marlės tamponu.
- **Negalima** trinti injekcijos vietos ar dar kartą naudoti užpildyto švirkštiklio.

3 žingsnis. Užpildyto švirkštiklio atliekų tvarkymas

a) Užpildytą švirkštiklį tuoj pat išmeskite.

- Naudotus užpildytus švirkštiklius po naudojimo iškart sudėkite į aštrių atliekų talpyklę.
- **Negalima** užpildytų švirkštiklių išmesti su buitinėmis atliekomis.
- **Negalima** išmesti aštrių atliekų talpyklių su perdirbti skirtomis atliekomis.

b) Kaip išmesti talpyklę, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Jeigu Jūsų dozė yra 675 mg, pakartokite nuo 1 e) iki 3 a) veiksmus su antru ir trečiu užpildytu švirkštikliu, kad suleistumėte visą dozę.