

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

napolnjena injekcijska brizga

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 225 mg fremanezumaba.

napolnjen injekcijski peresnik

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 225 mg fremanezumaba.

Fremanezumab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO – *Chinese Hamster Ovary*) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina z vrednostjo pH 5,5 in osmolalnostjo 320-420 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo AJOVY je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo migreno vsaj 4 dni na mesec.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem migrene.

Odmerjanje

Na voljo sta dve možnosti odmerjanja:

- 225 mg enkrat na mesec (mesečno odmerjanje) ali
- 675 mg vsake tri mesece (četrtletno odmerjanje).

Če zamenjamo režim odmerjanja, je treba prvi odmerek po novem režimu dati na datum načrtovanega naslednjega odmerka po prejšnjem režimu.

Pri uvedbi zdravljenja s fremanezumabom je treba zdravljenje za preprečevanje migrene nadaljevati, če zdravnik, ki zdravilo predpisuje, to oceni za potrebno (glejte poglavje 5.1).

Koristi zdravljenja je treba oceniti v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja. Vsaka nadaljnja odločitev o nadaljevanju zdravljenja naj temelji na individualni oceni bolnika. Po tem se priporoča redna ocena potrebe po zdravljenju.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti injiciranje fremanezumaba na predvideni datum, mora zdravljenje nadaljevati takoj, ko je to mogoče, z indiciranim odmerkom in režimom. Bolnik si ne sme injicirati dvojnega odmerka, če je izpustil prejšnji odmerek.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Razpoložljivi podatki o uporabi fremanezumaba pri bolnikih, starih ≥ 65 let, so omejeni. Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična ali jetrna okvara

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ali jetrno okvaro ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila AJOVY pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Subkutana uporaba.

Zdravilo AJOVY je namenjeno le za subkutano injiciranje. Zdravilo AJOVY se lahko injicira v predele trebuha, stegen ali nadlakti, ki niso občutljivi, poškodovani, pordeli ali otrdeli. Če damo več injekcij, je mesta injiciranja treba menjavati.

Bolniki si lahko zdravilo injicirajo sami, če jih je zdravstveni delavec poučil o tehniki subkutanega samoinjiciranja. Za podrobnejša navodila o dajanju zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Resne preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi fremanezumaba so redko poročali o anafilaktičnih reakcijah (glejte poglavje 4.8). Večina reakcij se je pojavila v 24 urah po dajanju zdravila, nekatere reakcije pa so se pojavile pozneje. Bolnike je treba opozoriti na simptome, povezane s preobčutljivostnimi reakcijami. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, uvedite ustrezno zdravljenje in ne nadaljujte zdravljenja s fremanezumabom (glejte poglavje 4.3).

Hude srčno-žilne bolezni

Bolnike z nekaterimi hudimi srčno-žilnimi boleznimi so izključili iz kliničnih študij (glejte poglavje 5.1). Podatki o varnosti za te bolnike niso na voljo.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uradnih kliničnih študij medsebojnega delovanja z zdravilom AJOVY niso izvedli. Na podlagi značilnosti fremanezumaba se farmakokinetično medsebojno delovanje z zdravili ne pričakuje. Poleg tega sočasna uporaba zdravil za zdravljenje akutne migrene (natančneje analgetikov, alkaloidov ergot in triptanov) in zdravil za preprečevanje migrene v kliničnih študijah ni vplivala na farmakokinetiko fremanezumaba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila AJOVY pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila AJOVY bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se fremanezumab izloča v materino mleko. Znano je, da se humani IgG izloča v materino mleko v prvih dneh po rojstvu, nato pa se kmalu zmanjša na manjše koncentracije; posledično tveganja za dojenega otroka v tem kratkem času ne moremo izključiti. Po tem se lahko o uporabi fremanezumaba med dojenjem razmisli le, če je to klinično potrebno.

Plodnost

Podatki o plodnosti pri ljudeh niso na voljo. Razpoložljivi predklinični podatki ne kažejo učinka na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo AJOVY nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V registracijskih študijah so z zdravilom AJOVY zdravili skupno več kot 2.500 bolnikov (več kot 1.900 bolnikov-let). Več kot 1.400 bolnikov so zdravili najmanj 12 mesecev.

Neželeni učinki, o katerih so pogosto poročali, so bili lokalne reakcije na mestu injiciranja (bolečina [24%], induracija [17 %], eritem [16 %] in pruritus [2 %]).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki iz kliničnih študij in poročil iz obdobja trženja so predstavljeni glede na organske sisteme po MedDRA. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti temeljijo na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najprej navedeni najpogostejši neželeni učinki.

Pri uporabi zdravila AJOVY so opazili spodaj navedene neželene učinke (preglednica 1).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	občasni	preobčutljivostne reakcije, kot so izpuščaj, pruritus, urtikarija in otekanje
	redki	anafilaktična reakcija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja
		induracija na mestu injiciranja
		eritem na mestu injiciranja
	pogosti	pruritus na mestu injiciranja
	občasni	izpuščaj na mestu injiciranja

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

Lokalne reakcije na mestu injiciranja, ki so jih najpogosteje opazili, so bile bolečina, induracija in eritem. Vse lokalne reakcije na mestu injiciranja so bile prehodne in v glavnem blage do zmerne. Bolečino, induracijo in eritem so običajno opazili takoj po injiciranju, medtem ko se je pruritus pojavil v medianem času 24 ur, izpuščaj pa v medianem času 48 ur. Vse reakcije na mestu injiciranja so izzvenele, večinoma v nekaj urah ali dneh. Zaradi reakcij na mestu injiciranja ponavadi ni bilo treba prekiniti zdravljenja.

Resne preobčutljivostne reakcije

Redko so poročali o anafilaktičnih reakcijah. Te reakcije so se večinoma pojavile v 24 urah po dajanju zdravila, nekatere reakcije pa so se pojavile pozneje.

Imunogenost

V s placebom nadzorovanih študijah so se pri 0,4 % bolnikov (6 od 1.701), zdravljenih s fremanezumabom, razvila protitelesa proti zdravilu. Titer protiteles je bil nizek. Pri enem od teh 6 bolnikov so se razvila nevtralizirajoča protitelesa. Pri 12-mesečnem zdravljenju so protitelesa proti zdravilu odkrili pri 2,3 % bolnikov (43 od 1.888), pri čemer so se pri 0,95 % teh bolnikov razvila nevtralizirajoča protitelesa. Razvoj protiteles proti zdravilu ni vplival na varnost in učinkovitost fremanezumaba.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so intravensko injicirali odmerke do 2.000 mg brez toksičnega učinka, ki bi omejeval odmerke. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljamo glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih reakcij in po potrebi uvedemo ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, antagonisti receptorja za peptid, povezan z genom za kalcitonin (CGRP). Oznaka ATC: N02CD03.

Mehanizem delovanja

Fremanezumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG2 Δ a/kapa, pridobljeno iz mišjega prekursorja. Fremanezumab se selektivno veže na peptidni ligand, povezan z genom za kalcitonin (CGRP – *calcitonin gene-related peptide*), in prepreči vezavo obeh izooblik CGRP (α - in β -CGRP) na receptor za CGRP. Točen mehanizem delovanja, preko katerega fremanezumab preprečuje migrenske napade, ni znan, vendar domnevamo, da migreno prepreči z učinkom, ki ga ima na uravnavanje trigeminalnega sistema. Dokazano je, da se ravni CGRP med migreno pomembno povečajo, ko glavobol popusti, pa se vrnejo na normalno raven.

Fremanezumab se zelo specifično veže na CGRP in se ne veže na sorodne peptide iz iste družine (npr. amilin, kalcitonin, intermedin in adrenomedulin).

Klinična učinkovitost in varnost

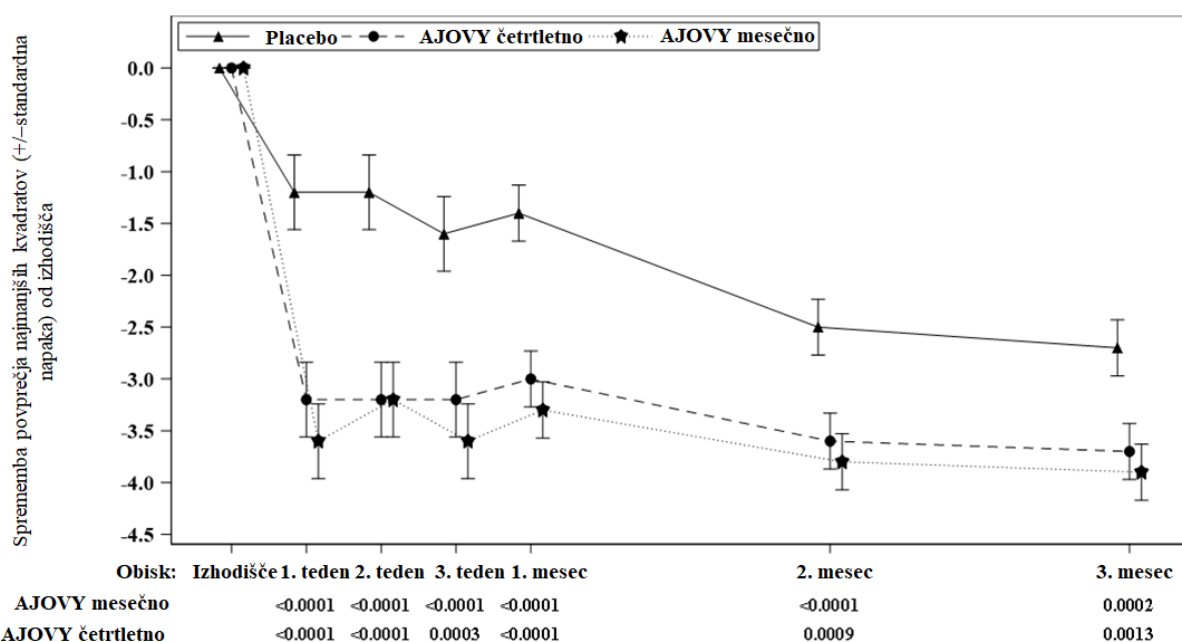
Učinkovitost fremanezumaba so ocenjevali v dveh randomiziranih, 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah III. faze pri odraslih bolnikih z epizodno (študija 1) in kronično migreno (študija 2). Pri bolnikih, vključenih v študiji, se je že vsaj 12 mesecev pojavljala migrena (z avro ali brez nje) po diagnostičnih merilih mednarodne klasifikacije glavobolov (ICHD-III – *International Classification of Headache Disorders*). Starejše bolnike (> 70 let), bolnike, ki so uporabljali opioide ali barbiturate več kot 4 dni na mesec, in bolnike, pri katerih so se že kdaj pojavili miokardni infarkt, cerebrovaskularni insult in trombembolični dogodki, so izključili.

Študija pri epizodni migreni (študija 1)

Učinkovitost fremanezumaba pri epizodni migreni so ocenjevali v randomizirani, multicentrični, 12-tedenski, s placebom nadzorovani, dvojno slepi študiji (študija 1). V študijo so vključili odrasle z epizodno migreno v anamnezi (manj kot 15 dni glavobola na mesec). Skupno 875 bolnikov (742 žensk, 133 moških) so randomizirali v eno od treh skupin: 675 mg fremanezumaba vsake tri mesece (četrtno, $n = 291$), 225 mg fremanezumaba enkrat na mesec (mesečno, $n = 290$) ali placebo enkrat na mesec ($n = 294$), ki so jih dajali s subkutanim injiciranjem. Demografske značilnosti in značilnosti bolezni ob izhodišču so bile v vseh treh proučevanih skupinah uravnotežene in primerljive. Mediana starost bolnikov je bila 42 let (razpon: od 18 do 70 let), 85 % je bilo žensk in 80 % je bilo belcev. Povprečna pogostnost migrene ob izhodišču je bila približno 9 migrenskih dni na mesec. Bolniki so med študijo lahko uporabljali zdravila za zdravljenje akutnega glavobola. Podskupini bolnikov (21 %) so dovolili tudi uporabo enega pogosto uporabljanega sočasnega zdravila za preprečevanje migrene (antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov/benzociklohepten, antidepresivi, antikonvulzivi). Skupno 19 % bolnikov je predhodno uporabljalo topiramato. 12-tedensko dvojno slepo obdobje zdravljenja je dokončalo skupno 791 bolnikov.

Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti je bil povprečna sprememba povprečnega mesečnega števila migrenskih dni od izhodišča v 12-tedenskem obdobju zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili najmanj 50-odstotno zmanjšanje mesečnega števila migrenskih dni od izhodišča (50-odstotni odziv), povprečna sprememba rezultata, ki ga je bolnik dosegel na vprašalniku MIDAS, od izhodišča ter sprememba povprečnega mesečnega števila dni uporabe zdravil za zdravljenje akutnega glavobola. Tako mesečni kot četrtni režim odmerjanja fremanezumaba sta povzročila statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje od izhodišča v primerjavi s placebom pri ključnih opazovanih dogodkih (glejte preglednico 2). Poleg tega se je učinek pojavil že v prvem mesecu in se ohranil skozi celotno obdobje zdravljenja (glejte sliko 1).

Slika 1: Povprečna sprememba povprečnega mesečnega števila migrenskih dni od izhodišča v študiji 1



Povprečje ob izhodišču (povprečno mesečno število migrenskih dni): placebo: 9,1, AJOVY četrtno: 9,2, AJOVY mesečno: 8,9.

Preglednica 2: Ključni izidi za oceno učinkovitosti v študiji 1 pri epizodni migreni

Opazovani dogodek za oceno učinkovitosti	Placebo (n = 290)	Fremanezumab 675 mg četrtno (n = 288)	Fremanezumab 225 mg mesečno (n = 287)
MMD			
povprečna sprememba ^a (95-odstotni IZ)	-2,2 (-2,68, -1,71)	-3,4 (-3,94, -2,96)	-3,7 (-4,15, -3,18)
TD (95-odstotni IZ) ^b izhodišče (SD)	- 9,1 (2,65)	-1,2 (-1,74, -0,69) 9,2 (2,62)	-1,4 (-1,96, -0,90) 8,9 (2,63)
<i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
MHD			
povprečna sprememba ^a (95-odstotni IZ)	-1,5 (-1,88, -1,06)	-3,0 (-3,39, -2,55)	-2,9 (-3,34, -2,51)
TD (95-odstotni IZ) ^b izhodišče (SD)	- 6,9 (3,13)	-1,5 (-1,95, -1,02) 7,2 (3,14)	-1,5 (-1,92, -0,99) 6,8 (2,90)
<i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
50-odstotni odziv pri MMD			
odstotek [%]	27,9 %	44,4 %	47,7 %
<i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom)	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
75-odstotni odziv pri MMD			
odstotek [%]	9,7 %	18,4 %	18,5 %
<i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom)	-	<i>p</i> = 0,0025	<i>p</i> = 0,0023

Skupen rezultat na vprašalniku MIDAS povprečna sprememba ^a (95-odstotni IZ) izhodišče (SD)	-17,5 (-20,62, -14,47) 37,3 (27,75)	-23,0 (-26,10, -19,82) 41,7 (33,09)	-24,6 (-27,68, -21,45) 38 (33,30)
<i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom) ^a	–	<i>p</i> = 0,0023	<i>p</i> < 0,0001
MAHMD povprečna sprememba ^a (95-odstotni IZ) TD (95-odstotni IZ) ^b izhodišče (SD)	-1,6 (-2,04, -1,20) – 7,7 (3,60)	-2,9 (-3,34, -2,48) -1,3 (-1,73, -0,78) 7,7 (3,70)	-3,0 (-3,41, -2,56) -1,3 (-1,81, -0,86) 7,7 (3,37)
<i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom) ^a	–	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

IZ = interval zaupanja; MAHMD = mesečno število dni uporabe zdravil za zdravljenje akutnega glavobola (*monthly acute headache medication days*); MHD = mesečno število dni glavobola (*monthly headache days*), ki je bil vsaj zmerno hud; MIDAS = vprašalnik za oceno zmanjšanih sposobnosti pri migreni (*Migraine Disability Assessment*); MMD = mesečno število migrenskih dni (*monthly migraine days*); SD = standardni odklon (*standard deviation*); TD = razlika zaradi zdravljenja (*treatment difference*)

^a Povprečna sprememba in intervali zaupanja pri vseh opazovanih dogodkih temeljijo na modelu ANCOVA, ki je vključeval zdravljenje, spol, regijo in uporabo zdravil za preprečevanje migrene ob izhodišču (da/ne) kot fiksne učinke ter ustrezno izhodiščno vrednost in število let od prvega pojava migrene kot sopspremenljivki.

^b Razlika zaradi zdravljenja temelji na analizi MMRM z zdravljenjem, spolom, regijo, uporabo zdravil za preprečevanje migrene ob izhodišču (da/ne), mesecem in mesecem zdravljenja kot fiksnimi učinki ter ustrezno izhodiščno vrednostjo in številom let od prvega pojava migrene kot sopspremenljivkama.

Pri bolnikih, ki so uporabljali eno drugo sočasno zdravilo za preprečevanje migrene, je razlika zaradi zdravljenja pri zmanjšanju števila migrenskih dni (MMD), ki so jo opazili med fremanezumabom v odmerku 675 mg četrtletno in placebom, znašala -1,8 dneva (95-odstotni IZ: -2,95, -0,55), med fremanezumabom v odmerku 225 mg mesečno in placebom pa -2,0 dneva (95-odstotni IZ: -3,21; -0,86).

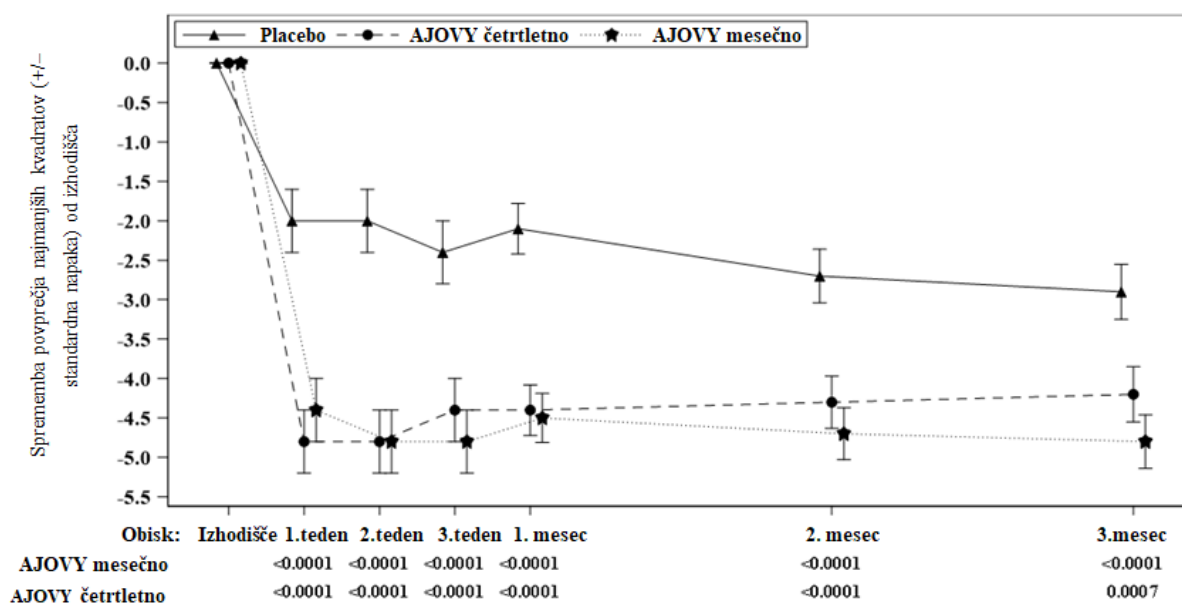
Pri bolnikih, ki so predhodno uporabljali topiramato, je razlika zaradi zdravljenja pri zmanjšanju števila migrenskih dni (MMD), ki so jo opazili med fremanezumabom v odmerku 675 mg četrtletno in placebom, znašala -2,3 dneva (95-odstotni IZ: -3,64, -1,00), med fremanezumabom v odmerku 225 mg mesečno in placebom pa -2,4 dneva (95-odstotni IZ: -3,61; -1,13).

Študija pri kronični migreni (študija 2)

Fremanezumab pri kronični migreni so ocenjevali v randomizirani, multicentrični, 12-tedenski, s placebom nadzorovani, dvojno slepi študiji (študija 2). Populacija v študiji je vključevala odrasle s kronično migreno v anamnezi (najmanj 15 dni z glavobolom na mesec). Skupno 1.130 bolnikov (991 žensk, 139 moških) so randomizirali v eno od treh skupin: začetni odmerek 675 mg fremanezumaba in nato 225 mg fremanezumaba enkrat na mesec (mesečno, *n* = 379), 675 mg fremanezumaba vsake tri mesece (četrtletno, *n* = 376) ali placebo enkrat na mesec (*n* = 375), ki so jih dajali s subkutanim injiciranjem. Demografske značilnosti in značilnosti bolezni ob izhodišču so bile v vseh treh proučevanih skupinah uravnotežene in primerljive. Mediana starost bolnikov je bila 41 let (razpon: od 18 do 70 let), 88 % je bilo žensk in 79 % je bilo belcev. Povprečna pogostnost glavobolov ob izhodišču je bila približno 21 dni glavobola na mesec (od tega je bil 13 dni glavobol vsaj zmerno hud). Bolniki so med študijo lahko uporabljali zdravila za zdravljenje akutnega glavobola. Podskupini bolnikov (21 %) so dovolili tudi uporabo enega pogosto uporabljanega sočasnega zdravila za preprečevanje migrene (antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov/benzociklohepten, antidepresivi, antikonvulzivi). Skupno 30 % bolnikov je predhodno uporabljalo topiramato, 15 % pa onabotulinski toksin tipa A. 12-tedensko dvojno slepo obdobje zdravljenja je dokončalo skupno 1.034 bolnikov.

Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti je bil povprečna sprememba povprečnega mesečnega števila dni vsaj zmerno hudega glavobola od izhodišča v 12-tedenskem obdobju zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili najmanj 50-odstotno zmanjšanje mesečnega števila dni vsaj zmerno hudega glavobola od izhodišča (50-odstotni odziv), povprečna sprememba rezultata, ki ga je bolnik dosegel na vprašalniku HIT-6, od izhodišča ter sprememba povprečnega mesečnega števila dni uporabe zdravil za zdravljenje akutnega glavobola. Tako mesečni kot četrtni režim odmerjanja fremanezumaba sta povzročila statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje od izhodišča v primerjavi s placebom pri ključnih opazovanih dogodkih (glejte preglednico 3). Poleg tega se je učinek pojavil že v prvem mesecu in se ohranil skozi celotno obdobje zdravljenja (glejte sliko 2).

Slika 2: Povprečna sprememba povprečnega mesečnega števila dni vsaj zmerno hudega glavobola od izhodišča v študiji 2



Povprečje ob izhodišču (povprečno mesečno število dni vsaj zmerno hudega glavobola): placebo: 13,3, AJOVY četrtno: 13,2, AJOVY mesečno: 12,8.

Preglednica 3: Ključni izidi za oceno učinkovitosti v študiji 2 pri kronični migreni

Opazovani dogodek za oceno učinkovitosti	Placebo (n = 371)	Fremanezumab 675 mg četrtno (n = 375)	Fremanezumab 225 mg mesečno z začetnim odmerkom 675 mg (n = 375)
MHD			
povprečna sprememba ^a (95-odstotni IZ)	-2,5 (-3,06, -1,85)	-4,3 (-4,87, -3,66)	-4,6 (-5,16, -3,97)
TD (95-odstotni IZ) ^b	–	-1,8 (-2,45, -1,13)	-2,1 (-2,77, -1,46)
izhodišče (SD)	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
<i>p-vrednost (v primerjavi s placebom)^a</i>	–	<i>p < 0,0001</i>	<i>p < 0,0001</i>
MMD			
povprečna sprememba ^a (95-odstotni IZ)	-3,2 (-3,86, -2,47)	-4,9 (-5,59, -4,20)	-5,0 (-5,70, -4,33)
TD (95-odstotni IZ) ^b	–	-1,7 (-2,44, -0,92)	-1,9 (-2,61, -1,09)
izhodišče (SD)	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)

<i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom) ^a	–	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
50-odstotni odziv pri MHD odstotek [%]	18,1 %	37,6 %	40,8 %
<i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom)	–	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
75-odstotni odziv pri MHD odstotek [%]	7,0 %	14,7 %	15,2 %
<i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom)	–	<i>p</i> = 0,0008	<i>p</i> = 0,0003
Skupen rezultat na lestvici HIT-6 povprečna sprememba ^a (95-odstotni IZ) izhodišče (SD)	–4,5 (–5,38, –3,60) 64,1 (4,79)	–6,4 (–7,31, –5,52) 64,3 (4,75)	–6,7 (–7,71, –5,97) 64,6 (4,43)
<i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom) ^a	–	<i>p</i> = 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
MAHMD povprečna sprememba ^a (95-odstotni IZ) TD (95-odstotni IZ) ^b izhodišče (SD)	–1,9 (–2,48, –1,28) – 13,0 (6,89)	–3,7 (–4,25, –3,06) –1,7 (–2,40, –1,09) 13,1 (6,79)	–4,2 (–4,79, –3,61) –2,3 (–2,95, –1,64) 13,1 (7,22)
<i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom) ^a	–	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

IZ = interval zaupanja; HIT-6 = vprašalnik o vplivu glavobola (*Headache Impact Test*); MAHMD = mesečno število dni uporabe zdravil za zdravljenje akutnega glavobola (*monthly acute headache medication days*); MHD = mesečno število dni glavobola (*monthly headache days*), ki je bil vsaj zmerno hud; MMD = mesečno število migrenskih dni (*monthly migraine days*); SD = standardni odklon (*standard deviation*); TD = razlika zaradi zdravljenja (*treatment difference*)

^a Povprečna sprememba in intervali zaupanja pri vseh opazovanih dogodkih temeljijo na modelu ANCOVA, ki je vključeval zdravljenje, spol, regijo in uporabo zdravil za preprečevanje migrene ob izhodišču (da/ne) kot fiksne učinke ter ustrezno izhodiščno vrednost in število let od prvega pojava migrene kot sospremenljivki.

^b Razlika zaradi zdravljenja temelji na analizi MMRM z zdravljenjem, spolom, regijo, uporabo zdravil za preprečevanje migrene ob izhodišču (da/ne), mesecem in mesecem zdravljenja kot fiksnimi učinki ter ustrezno izhodiščno vrednostjo in številom let od prvega pojava migrene kot sospremenljivkama.

Pri bolnikih, ki so uporabljali eno drugo sočasno zdravilo za preprečevanje migrene, je razlika zaradi zdravljenja pri zmanjšanju števila dni vsaj zmerno hudega glavobola (MHD), ki so jo opazili med fremanezumabom v odmerku 675 mg četrtletno in placebom, znašala –1,3 dneva (95-odstotni IZ: –2,66, 0,03), med fremanezumabom v odmerku 225 mg mesečno z začetnim odmerkom 675 mg in placebom pa –2,0 dneva (95-odstotni IZ: –3,27, –0,67).

Pri bolnikih, ki so predhodno uporabljali topiramat, je razlika zaradi zdravljenja pri zmanjšanju števila dni vsaj zmerno hudega glavobola (MHD), ki so jo opazili med fremanezumabom v odmerku 675 mg četrtletno in placebom, znašala –2,7 dneva (95-odstotni IZ: –3,88, –1,51), med fremanezumabom v odmerku 225 mg mesečno z začetnim odmerkom 675 mg in placebom pa –2,9 dneva (95-odstotni IZ: –4,10; –1,78). Pri bolnikih, ki so predhodno uporabljali onabotulinski toksin tipa A, je razlika zaradi zdravljenja pri zmanjšanju števila dni vsaj zmerno hudega glavobola (MHD), ki so jo opazili med fremanezumabom v odmerku 675 mg četrtletno in placebom, znašala –1,3 dneva (95-odstotni IZ: –3,01, –0,37), med fremanezumabom v odmerku 225 mg mesečno z začetnim odmerkom 675 mg in placebom pa –2,0 dneva (95-odstotni IZ: –3,84; –0,22).

Približno 52 % bolnikov v študiji je zdravila za zdravljenje akutnega glavobola uporabljalo prekomerno. V nadaljevalni analizi je razlika zaradi zdravljenja pri zmanjšanju števila dni vsaj zmerno hudega glavobola (MHD), ki so jo opazili med fremanezumabom v odmerku 675 mg četrtletno in placebom, pri teh bolnikih znašala -2,2 dneva (95-odstotni IZ: -3,14, -1,22), med fremanezumabom v odmerku 225 mg mesečno z začetnim odmerkom 675 mg in placebom pa -2,7 dneva (95-odstotni IZ: -3,71, -1,78).

Dolgoročna študija (študija 3)

V dolgoročni študiji (študiji 3), v kateri so bolniki prejeli 225 mg fremanezumaba mesečno ali 675 mg fremanezumaba četrtletno, se je pri vseh bolnikih z epizodno in kronično migreno učinkovitost ohranila do 12 dodatnih mesecev. 12-mesečno obdobje zdravljenja v študiji 3 je dokončalo 79 % bolnikov. Skupno so pri obeh režimih odmerjanja po 15 mesecih opazili zmanjšanje mesečnega števila migrenskih dni za 6,6 dneva v primerjavi z izhodiščem v študiji 1 in študiji 2. 61 % bolnikov, ki so dokončali študijo 3, je doseglo 50-odstotni odziv v zadnjem mesecu študije. Med skupno 15-mesečnim obdobjem zdravljenja niso opazili nobenih varnostnih signalov.

Intrinzični in ekstrinzični dejavniki

Učinkovitost in varnost fremanezumaba so dokazali ne glede na starost, spol, raso, uporabo sočasnih zdravil za preprečevanje migrene (antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov/benzociklohepten, antidepresivi, antikonvulzivi), uporabo topiramata ali onabotulinskega toksina tipa A zaradi migrene v preteklosti in prekomerno uporabo zdravil za zdravljenje akutnega glavobola.

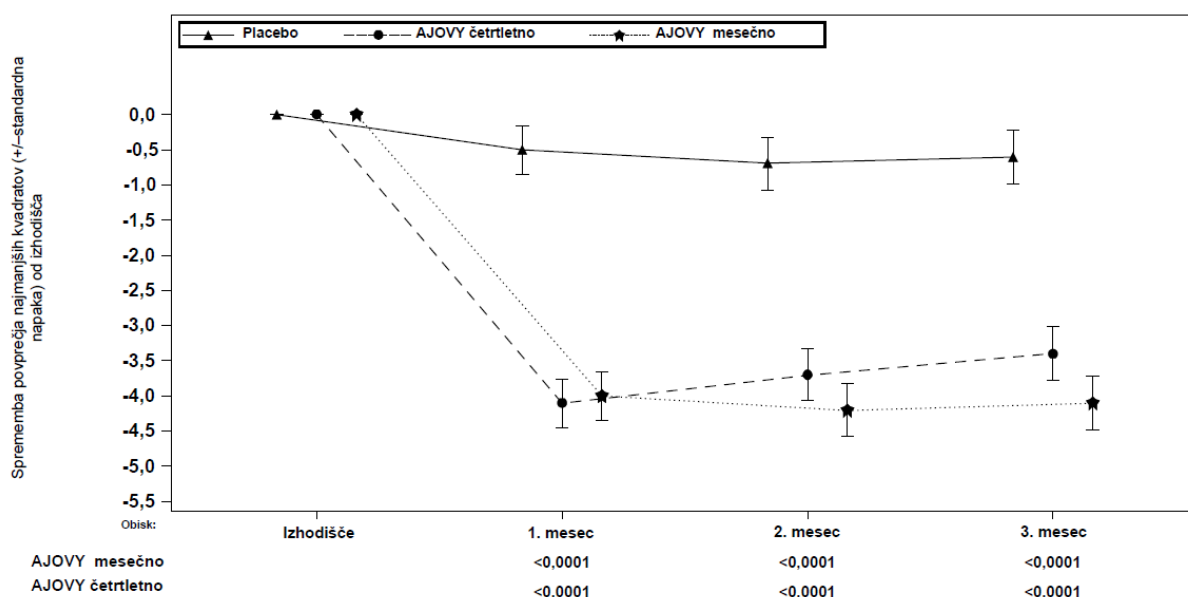
Podatki o uporabi fremanezumaba pri bolnikih, starih ≥ 65 let (2 % bolnikov), so omejeni.

Migrena, ki jo je težko zdraviti

Učinkovitost in varnost fremanezumaba pri skupaj 838 bolnikih z epizodno in kronično migreno ter potrjenim nezadostnim odzivom na dve do štiri skupine predhodnih zdravil za preprečevanje migrene so ocenjevali v randomizirani študiji (študija 4), ki je vključevala 12-tedensko dvojno slepo, s placebom nadzorovano obdobje zdravljenja, ki mu je sledilo 12-tedensko odprto obdobje.

Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti je bila povprečna sprememba povprečnega mesečnega števila migrenskih dni od izhodišča med 12-tedenskim dvojno slepim obdobjem zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili najmanj 50-odstotno zmanjšanje mesečnega števila migrenskih dni od izhodišča, povprečna sprememba povprečnega mesečnega števila dni vsaj zmerno hudega glavobola od izhodišča ter sprememba povprečnega mesečnega števila dni uporabe zdravil za zdravljenje akutnega glavobola od izhodišča. Tako mesečni kot četrtletni režim odmerjanja fremanezumaba sta povzročila statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje od izhodišča v primerjavi s placebom pri ključnih opazovanih dogodkih. Zato so rezultati študije 4 skladni z glavnimi izsledki iz predhodnih študij učinkovitosti in poleg tega dokazujejo učinkovitost pri migreni, ki jo je težko zdraviti, vključno s povprečnim zmanjšanjem mesečnega števila migrenskih dni (MMD - *monthly migraine days*) za -3,7 (95-odstotni IZ: -4,38; -3,05) s fremanezumabom četrtletno in -4,1 (95-odstotni IZ: -4,73; -3,41) s fremanezumabom mesečno v primerjavi z -0,6 (95-odstotni IZ: -1,25; 0,07) pri bolnikih, zdravljenih s placebom. V 12-tedenskem obdobju zdravljenja je 34 % bolnikov, zdravljenih s fremanezumabom četrtletno in 34 % bolnikov, zdravljenih s fremanezumabom mesečno, doseglo vsaj 50-odstotno zmanjšanje MMD, v primerjavi z 9 % bolnikov, zdravljenih s placebom ($p < 0,0001$). Poleg tega se je učinek pojavil že v prvem mesecu in se ohranil skozi celotno obdobje zdravljenja (glejte sliko 3). Med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja niso opazili nobenih varnostnih signalov.

Slika 3: Povprečna sprememba povprečnega mesečnega števila migrenskih dni od izhodišča v študiji 4



Povprečje ob izhodišču (povprečno mesečno število migrenskih dni): placebo: 14,4, AJOVY četrtletno: 14,1, AJOVY mesečno: 14,1.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom AJOVY za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje migrenskih glavobolov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem injiciranju 225 mg in 675 mg fremanezumaba je bil mediani čas do najvišjih koncentracij (t_{max}) pri zdravih preskušancih 5 do 7 dni. Absolutna biološka uporabnost fremanezumaba po subkutanem injiciranju 225 mg in 900 mg pri zdravih preskušancih je 55 % ($\pm$ SD 23 %) do 66 % ($\pm$ SD 26 %). Na podlagi populacijske farmakokinetike so opazili sorazmernost med odmerki od 225 mg do 675 mg. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po približno 168 dneh (približno 6 mesecih) od uvedbe režimov odmerjanja 225 mg mesečno in 675 mg četrtletno. Mediani faktor akumulacije je pri režimu odmerjanja enkrat na mesec znašal približno 2,4, pri režimu odmerjanja enkrat na četrt leta pa približno 1,2.

Porazdelitev

Če predvidena, iz modela izpeljana ocenjena biološka razpoložljivost 66 % ($\pm$ SD 26 %) za populacijo bolnikov drži, je bil volumen porazdelitve za običajnega bolnika 3,6 l (35,1 % KV) po subkutanem injiciranju 225 mg, 675 mg in 900 mg fremanezumaba.

Biotransformacija

Podobno kot pri drugih monoklonskih protitelesih je tudi pri fremanezumabu pričakovati encimsko proteolitično razgradnjo na majhne peptide in aminokisline.

Izločanje

Če predvidena, iz modela izpeljana ocenjena biološka razpoložljivost 66 % ($\pm$ SD 26 %) za populacijo bolnikov drži, je bil osrednji očistek za običajnega bolnika 0,09 l/dan (23,4 % KV) po subkutanem injiciranju 225 mg, 675 mg in 900 mg fremanezumaba. Majhne peptide in aminokisline, ki nastanejo, lahko telo ponovno uporabi za sintezo beljakovin *de novo* ali pa se izločijo skozi ledvice. Ocenjeni razpolovni čas fremanezumaba je 30 dni.

Posebne populacije

S podatki, pridobljenimi pri 2.546 preskušancih, so izvedli populacijsko farmakokinetično analizo, v kateri so proučili vpliv starosti, rase, spola in telesne mase. V spodnjem kvartilu telesne mase (od 43,5 do 60,5 kg) je pričakovati približno dvakrat večjo izpostavljenost kot v zgornjem kvartilu telesne mase (od 84,4 do 131,8 kg). Vendar pa so analize odziva glede na izpostavljenost pri bolnikih z epizodno in kronično migreno pokazale, da telesna masa ni imela opaženega vpliva na klinično učinkovitost. Prilagajanje odmerkov fremanezumaba ni potrebno. Podatki o razmerju med izpostavljenostjo in učinkovitostjo pri preskušancih s telesno maso > 132 kg niso na voljo.

Ledvična ali jetrna okvara

Glede na to, da ni znano, da bi se monoklonska protitelesa izločala po ledvičnih poteh ali presnavljala v jetrih, ni pričakovati, da bi ledvična in jetrna okvara vplivali na farmakokinetiko fremanezumaba. Bolnikov s hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) niso preučili. Populacijska farmakokinetična analiza združenih podatkov iz kliničnih študij zdravila AJOVY ni pokazala razlik v farmakokinetiki fremanezumaba pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ali jetrno okvaro v primerjavi s farmakokinetiko pri tistih z normalno ledvično ali jetrno funkcijo (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ker je fremanezumab monoklonsko protitelo, niso izvedli študij genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
saharoza
dinatrijeva etilendiaminotetraocetna kislina (EDTA) dihidrat
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Napolnjena injekcijska brizga

3 leta

Napolnjeni injekcijski peresnik

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno(-e) injekcijsko(-e) brizgo(-e) ali napolnjeni(-e) injekcijski(-e) peresnik(-e) shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo AJOVY lahko shranjujete zunaj hladilnika do 7 dni pri temperaturi do 30 °C. Če je zdravilo AJOVY zunaj hladilnika dlje kot 7 dni, ga morate zavreči.

Po shranjevanju na sobni temperaturi zdravila ne smete dati nazaj v hladilnik.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga

1,5 ml raztopine v 2,25-mililitrski injekcijski brizgi iz stekla tipa I z batnim zamaškom (iz bromobutilne gume) in iglo.

Pakiranja, ki vsebujejo 1 ali 3 napolnjene injekcijske brizge. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Napolnjeni injekcijski peresnik

Napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 1,5 ml raztopine v 2,25-mililitrski brizgi iz stekla tipa I z batnim zamaškom (iz bromobutilne gume) in iglo.

Pakiranja, ki vsebujejo 1 ali 3 napolnjene injekcijske peresnike. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo

Podrobna navodila za uporabo, ki so na koncu navodila za uporabo, je treba natančno upoštevati korak za korakom.

Napolnjena injekcijska brizga in napolnjeni injekcijski peresnik sta namenjena le za enkratno uporabo.

Zdravila AJOVY ne smete uporabiti, če je raztopina motna ali obarvana ali če vsebuje delce.

Zdravila AJOVY ne smete uporabiti, če je bila raztopina zamrznjena.

Napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete stresati.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Napolnjena injekcijska brizga

EU/1/19/1358/001 – 1 napolnjena injekcijska brizga

EU/1/19/1358/002 – 3 napolnjene injekcijske brizge

Napolnjeni injekcijski peresnik

EU/1/19/1358/003 – 1 napolnjeni injekcijski peresnik

EU/1/19/1358/004 – 3 napolnjeni injekcijski peresniki

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. marec 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 6. november 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA****1. IME ZDRAVILA**

AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
fremanezumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 225 mg fremanezumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijeva etilendiaminotetraocetna kislina (EDTA) dihidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z 1,5 ml raztopine

3 napolnjene injekcijske brizge z 1,5 ml raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.

ODPRITE TUKAJ
DVIGNITE TUKAJ

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če je zdravilo AJOVY zunaj hladilnika dlje kot 7 dni, ga morate zavreči.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1358/001 1 napolnjena injekcijska brizga

EU/1/19/1358/002 3 napolnjene injekcijske brizge

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

AJOVY injekcijska brizga

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AJOVY 225 mg injekcija
fremanezumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – NAPOLNJENI INJEKCIJSKI PERESNIK****1. IME ZDRAVILA**

AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
fremanezumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 225 mg fremanezumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijeva etilendiaminotetraocetna kislina (EDTA) dihidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjeni injekcijski peresnik z 1,5 ml raztopine

3 napolnjeni injekcijski peresniki z 1,5 ml raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.

ODPRITE TUKAJ
DVIGNITE TUKAJ

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če je zdravilo AJOVY zunaj hladilnika dlje kot 7 dni, ga morate zavreči.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1358/003 1 napolnjeni injekcijski peresnik

EU/1/19/1358/004 3 napolnjeni injekcijski peresniki

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

AJOVY injekcijski peresnik

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AJOVY 225 mg injekcija
fremanezumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi fremanezumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo AJOVY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo AJOVY
3. Kako uporabljati zdravilo AJOVY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AJOVY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo AJOVY in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo AJOVY

AJOVY je zdravilo, ki vsebuje učinkovino fremanezumab, monoklonsko protitelo, ki je vrsta beljakovine, ki prepozna specifično tarčno mesto v telesu in se nanj priključi.

Kako deluje zdravilo AJOVY

Snov v telesu, imenovana gen za kalcitonin (CGRP – *calcitonin gene-related peptide*), ima pomembno vlogo pri migreni. Fremanezumab se veže na CGRP in prepreči, da bi deloval. To zmanjšanje aktivnosti CGRP zmanjša napade migrene.

Za kaj uporabljamo zdravilo AJOVY

Zdravilo AJOVY uporabljamo za preprečevanje migrene pri odraslih, ki imajo migreno vsaj 4 dni na mesec.

Kakšne so koristi uporabe zdravila AJOVY

Zdravilo AJOVY zmanjša pogostnost migrenskih napadov in dni z glavobolom. Poleg tega zdravilo zmanjša onesposobljenost, povezano z migreno in zmanjša potrebo po zdravljenju, ki se uporabljajo za zdravljenje napadov migrene.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo AJOVY

Ne uporabljajte zdravila AJOVY

Ne uporabljajte tega zdravila, če ste alergični na fremanezumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če po injiciranju zdravila AJOVY dobite katere koli znake resne alergijske reakcije, npr. težave z dihanjem, oteklost ustnic in jezika ali hud izpuščaj. Te reakcije se lahko pojavijo v 24 urah po uporabi zdravila AJOVY, včasih pa tudi pozneje.

Pred uporabo tega zdravila obvestite zdravnika, če imate ali ste kdaj imeli srčno-žilno bolezen (težave, ki vplivajo na srce in ožilje), saj zdravila AJOVY niso proučevali pri bolnikih z nekaterimi srčno-žilnimi boleznimi.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila AJOVY ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj zdravila pri tej starostni skupini niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo AJOVY

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Uporabi zdravila AJOVY med nosečnostjo se je bolje izogniti, saj učinki zdravila pri nosečnicah niso znani.

Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo. Skupaj z zdravnikom se boste odločili, ali boste zdravilo AJOVY uporabljali med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi to zdravilo imelo vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo AJOVY vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo AJOVY

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred uporabo zdravila AJOVY preberite „Navodila za uporabo“ napolnjene injekcijske brizge.

Koliko zdravila je treba injicirati in kdaj

Zdravnik se bo pogovoril z vami in izbral najprimernejši režim odmerjanja. Na voljo sta dve različni priporočeni možnosti odmerjanja:

- ena injekcija (225 mg) enkrat na mesec (mesečno odmerjanje) ali
- tri injekcije (675 mg) vsake 3 mesece (četrtno odmerjanje).

Če je vaš odmerek 675 mg, si injicirajte tri injekcije eno za drugo, vsako v različno mesto.

Zdravilo AJOVY se daje z injiciranjem pod kožo (subkutano injiciranje). Zdravnik ali medicinska sestra bo vam ali vašemu negovalcu pojasnila, kako se injekcija daje. Zdravila AJOVY si ne injicirajte, dokler vas ali vašega negovalca zdravnik ali medicinska sestra ne podučita.

Uporabite nekakšen opomnik, na primer beležke na koledarju ali v dnevniku, da si boste lažje zapomnili, kdaj je čas za naslednji odmerek, tako da ga ne boste pozabili ali si odmerek dali prehitro po zadnjem.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila AJOVY, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila AJOVY, kot bi smeli, to povejte zdravniku.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo AJOVY ali izpustili odmerke

Če ste izpustili odmerek zdravila AJOVY, si izpuščeni odmerek injicirajte takoj, ko je to mogoče. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če niste prepričani, kdaj si morate injicirati zdravilo AJOVY, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pojavijo se lahko naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
bolečina, otrdelost ali rdečina na mestu injiciranja

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
srbenje na mestu injiciranja

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
izpuščaj na mestu injiciranja
alergijske reakcije, kot so izpuščaj, otekanje ali koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Resne alergijske reakcije (znaki lahko vključujejo težave z dihanjem, oteklost ustnic in jezika ali hud izpuščaj) (glejte poglavje 2 „Opozorila in previdnostni ukrepi“).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila AJOVY

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na injekcijski brizgi in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko vzamete iz hladilnika in ga shranjujete pri temperaturi do 30 °C za obdobje do največ 7 dni. Če je zdravilo zunaj hladilnika dlje kot 7 dni, ga morate zavreči. Po shranjevanju na sobni temperaturi zdravila ne smete dati nazaj v hladilnik.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da so na škatli znaki odpiranja, da je injekcijska brizga poškodovana ali da je zdravilo motno, obarvano ali vsebuje delce.

Injekcijska brizga je namenjena le za enkratno uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo AJOVY

- Učinkovina je fremanezumab.
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 225 mg fremanezumaba.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijeva etilendiaminotetraocetna kislina (EDTA) dihidrat, polisorbit 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila AJOVY in vsebina pakiranja

Zdravilo AJOVY je raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi s pritrjeno injekcijsko iglo v pretisnem omotu. Zdravilo AJOVY je bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1,5 ml raztopine.

Zdravilo AJOVY je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 ali 3 napolnjene injekcijske brizge. Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 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

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo

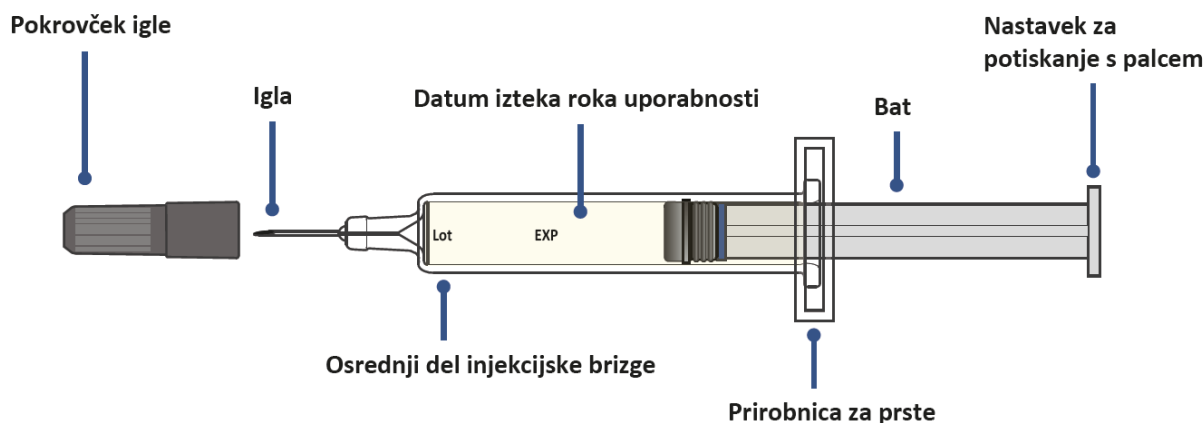
AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi fremanezumab

Preden uporabite napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila AJOVY, preberite in natančno upoštevajte navodila po korakih.

Pomembne informacije:

- Za več informacij o zdravilu AJOVY natančno preberite priloženo navodilo za uporabo.
- Bata **ne smete** nikoli potegniti nazaj, saj lahko napolnjena injekcijska brizga ob tem poči.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** stresati.
- **Škatlo dajte takoj nazaj v hladilnik**, če je v njej še kakšna neuporabljena napolnjena injekcijska brizga.

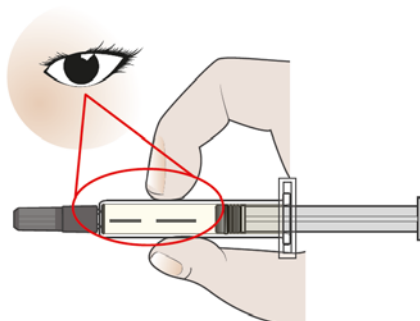
Sestavni deli napolnjene injekcijske brizge zdravila AJOVY



1. korak: Priprava na injiciranje

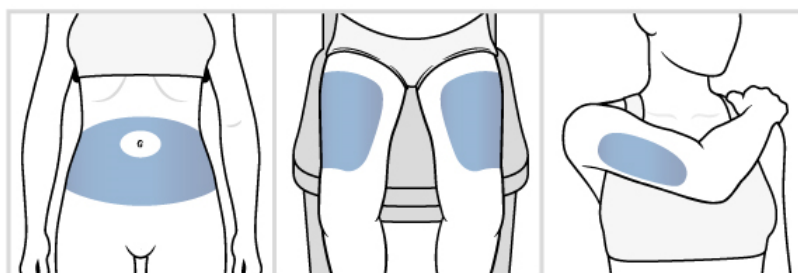
- Pripravite naslednje pripomočke, ki jih boste potrebovali pri injiciranju:**
 - 1 ali 3 napolnjene injekcijske brizge zdravila AJOVY za 1 ali 3 injiciranja, odvisno od predpisanega odmerka,
 - 1 alkoholno blazinico za vsako injiciranje,
 - 1 gazo ali kos vate za vsako injiciranje,
 - 1 posodo za odstranjevanje ostrih pripomočkov ali posodo, ki se je ne da predreti.
- Pripravljene pripomočke postavite na čisto in ravno podlago.**
- Počakajte 30 minut, da se zdravilo AJOVY segreje na sobno temperaturo, kar bo zmanjšalo neprijeten občutek med injiciranjem.**
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** puščati na neposredni sončni svetlobi.
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** segrevati v mikrovalovni pečici ali s katerim koli drugim virom toplote.
 - Pokrovčka igle **ne smete** odstraniti.
- Umijte si roke** z milom in vodo ter jih dobro osušite s čisto brisačo.
- Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila AJOVY.**
 - Preverite nalepko na injekcijski brizgi. Prepričajte se, da je na nalepki navedeno ime AJOVY.
 - Preverite, ali je zdravilo v injekcijski brizgi bistro ter brezbarvno do rahlo rumeno.

- V napolnjeni injekcijski brizgi lahko opazite majhne zračne mehurčke. To je normalno.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** uporabiti, če opazite kar koli od naslednjega:
 - injekcijska brizga izgleda poškodovana,
 - pretekel je rok uporabnosti ali pa je bila napolnjena injekcijska brizga zunaj hladilnika dlje kot 7 dni,
 - zdravilo je motno, obarvano ali vsebuje delce.



f) Izberite predel injiciranja.

- **Izberite** predel injiciranja, ki je lahko:
 - **predel trebuha**, razen približno 5 cm okrog popka,
 - **prednja stran stegen**, in sicer približno 5 cm nad kolonom in 5 cm pod dimljami,
 - **zadnja stran nadlakti**, in sicer debeli predeli na zgornjem zadnjem delu.
- Če je potrebnih več injekcij, jih lahko daste v isti predel ali v različne predele (trebuh, stegno, nadlaket), vendar pa se izogibajte injiciranju na isto mesto.



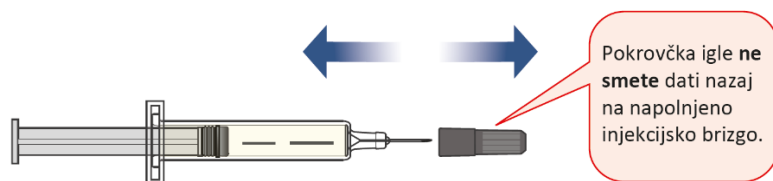
g) Očistite predel injiciranja.

- Očistite izbrani predel injiciranja z novo alkoholno blazinico.
- Preden daste injekcijo, počakajte 10 sekund, da se koža posuši.
- Zdravila AJOVY **ne smete** injicirati v predel, ki je občutljiv, pordel, vroč, poškodovan, otrdel, tetoviran ali prekrit z brazgotinami ali strijami.

2. korak: Postopek injiciranja

a) Šele ko ste pripravljeni za injiciranje, povlecite in odstranite pokrovček igle ter ga zavržite.

- Pokrovčka igle **ne smete** dati nazaj na napolnjeno injekcijsko brizgo, da preprečite poškodbe in okužbo.
- **Ne** dotikajte se igle.



b) Injicirajte si zdravilo v naslednjih 4 korakih:

1. Nežno stisnite vsaj 2,5 cm kože, ki ste jo pred tem očistili.	2. V stisnjeno kožo vstavite iglo pod kotom od 45° do 90°.	3. Počasi potisnite bat.	4. Bat potisnite do konca, da injicirate vse zdravilo.

c) Odstranite iglo iz kože.

- Ko ste injicirali vse zdravilo, takoj izvlecite iglo.
- Na iglo **ne smete** nikoli ponovno dati pokrovčka, da preprečite poškodbe in okužbo.



d) Pritisnite na mesto injiciranja.

- S čistim, suhim kosom vate ali gazo nežno pritisnite na mesto injiciranja za nekaj sekund.
- Mesta injiciranja **ne smete** drgniti, prav tako pa napolnjene injekcijske brizge ne smete ponovno uporabiti.

3. korak: Odstranjevanje napolnjene injekcijske brizge

a) Napolnjeno injekcijsko brizgo takoj zavržite.

- Uporabljene napolnjene injekcijske brizge (na katerih je še vedno igla) in ostre pripomočke takoj po uporabi dajte v posodo za odpadke.
- Odprtih igel, injekcijskih brizg ali napolnjenih injekcijskih brizg **ne smete** odvreči med gospodinjske odpadke.
- Uporabljene posode za odstranjevanje ostrih pripomočkov **ne smete** ponovno uporabiti.

- b) O načinu odstranjevanja posode se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.**

Če je vaš odmerek 675 mg, ponovite korake 1 e) do 3 a) z drugo in tretjo napolnjeno injekcijsko brizgo, da si injicirate polni odmerek.

Navodilo za uporabo

AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku fremanezumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo AJOVY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo AJOVY
3. Kako uporabljati zdravilo AJOVY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AJOVY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo AJOVY in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo AJOVY

AJOVY je zdravilo, ki vsebuje učinkovino fremanezumab, monoklonsko protitelo, ki je vrsta beljakovine, ki prepozna specifično tarčno mesto v telesu in se nanj priključi.

Kako deluje zdravilo AJOVY

Snov v telesu, imenovana gen za kalcitonin (CGRP – *calcitonin gene-related peptide*), ima pomembno vlogo pri migreni. Fremanezumab se veže na CGRP in prepreči, da bi deloval. To zmanjšanje aktivnosti CGRP zmanjša napade migrene.

Za kaj uporabljamo zdravilo AJOVY

Zdravilo AJOVY uporabljamo za preprečevanje migrene pri odraslih, ki imajo migreno vsaj 4 dni na mesec.

Kakšne so koristi uporabe zdravila AJOVY

Zdravilo AJOVY zmanjša pogostnost migrenskih napadov in dni z glavobolom. Poleg tega zdravilo zmanjša onesposobljenost, povezano z migreno in zmanjša potrebo po zdravljenju, ki se uporabljajo za zdravljenje napadov migrene.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo AJOVY

Ne uporabljajte zdravila AJOVY

Ne uporabljajte tega zdravila, če ste alergični na fremanezumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če po injiciranju zdravila AJOVY dobite katere koli znake resne alergijske reakcije, npr. težave z dihanjem, oteklost ustnic in jezika ali hud izpuščaj. Te reakcije se lahko pojavijo v 24 urah po uporabi zdravila AJOVY, včasih pa tudi pozneje.

Pred uporabo tega zdravila obvestite zdravnika, če imate ali ste kdaj imeli srčno-žilno bolezen (težave, ki vplivajo na srce in ožilje), saj zdravila AJOVY niso proučevali pri bolnikih z nekaterimi srčno-žilnimi boleznimi.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila AJOVY ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj zdravila pri tej starostni skupini niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo AJOVY

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Uporabi zdravila AJOVY med nosečnostjo se je bolje izogniti, saj učinki zdravila pri nosečnicah niso znani.

Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo. Skupaj z zdravnikom se boste odločili, ali boste zdravilo AJOVY uporabljali med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi to zdravilo imelo vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo AJOVY vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo AJOVY

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred uporabo zdravila AJOVY preberite „Navodila za uporabo“ napolnjenega injekcijskega peresnika.

Koliko zdravila je treba injicirati in kdaj

Zdravnik se bo pogovoril z vami in izbral najprimernejši režim odmerjanja. Na voljo sta dve različni priporočeni možnosti odmerjanja:

- ena injekcija (225 mg) enkrat na mesec (mesečno odmerjanje) ali
- tri injekcije (675 mg) vsake 3 mesece (četrtno odmerjanje).

Če je vaš odmerek 675 mg, si injicirajte tri injekcije eno za drugo, vsako v različno mesto.

Zdravilo AJOVY se daje z injiciranjem pod kožo (subkutano injiciranje). Zdravnik ali medicinska sestra bo vam ali vašemu negovalcu pojasnila, kako se injekcija daje. Zdravila AJOVY si ne injicirajte, dokler vas ali vašega negovalca zdravnik ali medicinska sestra ne podučita.

Uporabite nekakšen opomnik, na primer beležke na koledarju ali v dnevniku, da si boste lažje zapomnili, kdaj je čas za naslednji odmerek, tako da ga ne boste pozabili ali si odmerek dali prehitro po zadnjem.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila AJOVY, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila AJOVY, kot bi smeli, to povejte zdravniku.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo AJOVY ali izpustili odmere

Če ste izpustili odmerek zdravila AJOVY, si izpuščeni odmerek injicirajte takoj, ko je to mogoče. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če niste prepričani, kdaj si morate injicirati zdravilo AJOVY, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pojavijo se lahko naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
bolečina, otrdelost ali rdečina na mestu injiciranja

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
srbenje na mestu injiciranja

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
izpuščaj na mestu injiciranja
alergijske reakcije, kot so izpuščaj, otekanje ali koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Resne alergijske reakcije (znaki lahko vključujejo težave z dihanjem, oteklost ustnic in jezika ali hud izpuščaj) (glejte poglavje 2 „Opozorila in previdnostni ukrepi“).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila AJOVY

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na injekcijskem peresniku in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko vzamete iz hladilnika in ga shranjujete pri temperaturi do 30 °C za obdobje do največ 7 dni. Če je zdravilo zunaj hladilnika dlje kot 7 dni, ga morate zavreči. Po shranjevanju na sobni temperaturi zdravila ne smete dati nazaj v hladilnik.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da so na škatli znaki odpiranja, da je injekcijski peresnik poškodovan ali da je zdravilo motno, obarvano ali vsebuje delce.

Injekcijski peresnik je namenjen le za enkratno uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo AJOVY

- Učinkovina je fremanezumab.
En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 225 mg fremanezumaba.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijeva etilendiaminotetraocetna kislina (EDTA) dihidrat, polisorbit 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila AJOVY in vsebina pakiranja

Zdravilo AJOVY je raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku z enkratnim odmerkom. Zdravilo AJOVY je bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina. En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 1,5 ml raztopine.

Zdravilo AJOVY je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 ali 3 napolnjene injekcijske peresnike. Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 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

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo

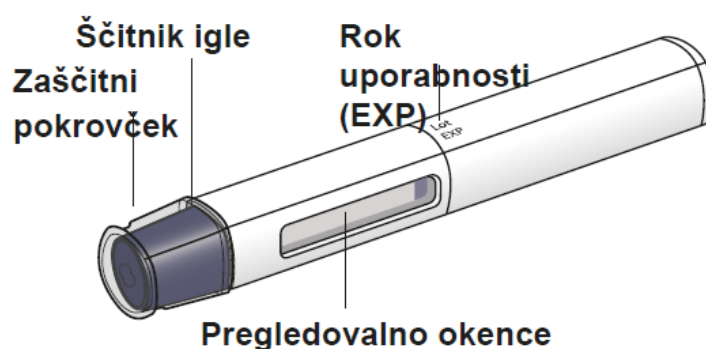
AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku fremanezumab

Preden uporabite napolnjeni injekcijski peresnik zdravila AJOVY, preberite in natančno upoštevajte navodila po korakih.

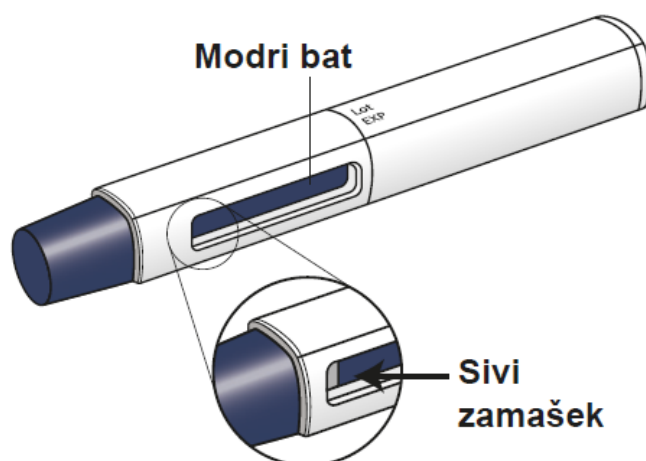
Pomembne informacije:

- Za več informacij o zdravilu AJOVY natančno preberite priloženo navodilo za uporabo.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne smete** stresati.
- **Škatlo dajte takoj nazaj v hladilnik**, če je v njej še kakšen neuporabljen napolnjeni injekcijski peresnik.

Napolnjeni injekcijski peresnik AJOVY (pred uporabo)



Napolnjeni injekcijski peresnik AJOVY (po uporabi)



- Modri bat se ob injiciranju pomika navzdol ob pregledovalnem okencu. Ko se injiciranje konča, modri bat zapolni okence (Opomba: Ko bo modri bat zapolnil pregledovalno okence, boste še vedno lahko videli sivi zamašek.)
- Med injiciranjem zdravila AJOVY držite napolnjeni injekcijski peresnik tako, da z roko ne pokrivате pregledovalnega okenca.

1. korak: Priprava na injiciranje

a) Pripravite naslednje pripomočke, ki jih boste potrebovali pri injiciranju:

- 1 ali 3 napolnjene injekcijske peresnike zdravila AJOVY za 1 ali 3 injiciranja, odvisno od predpisanega odmerka,
- 1 alkoholno blazinico za vsako injiciranje,
- 1 gazo ali kos vate za vsako injiciranje,
- 1 posodo za odstranjevanje ostrih pripomočkov ali posodo, ki se je ne da predreti.

b) Pripravljene pripomočke postavite na čisto in ravno podlago.

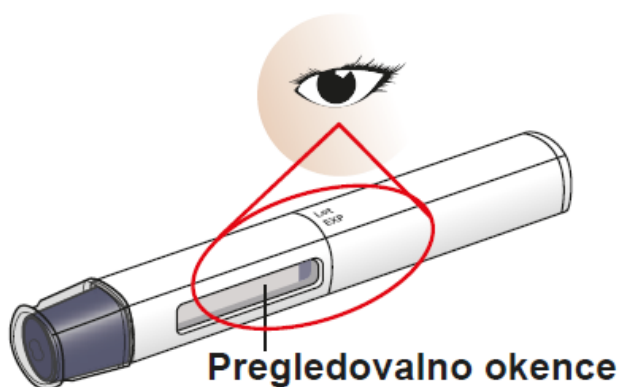
c) Počakajte 30 minut, da se zdravilo AJOVY segreje na sobno temperaturo ($< 30\text{ }^{\circ}\text{C}$), kar bo zmanjšalo neprijeten občutek med injiciranjem.

- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne smete** puščati na neposredni sončni svetlobi.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne smete** segrevati v mikrovalovni pečici ali s katerim koli drugim virom toplote.

d) Umijte si roke z milom in vodo ter jih dobro osušite s čisto brisačo.

e) Preglejte napolnjeni injekcijski peresnik zdravila AJOVY.

- Preverite nalepko na injekcijskem peresniku. Prepričajte se, da je na nalepki navedeno ime AJOVY.
- Preverite, ali je zdravilo v pregledovalnem okencu injekcijskega peresnika bistro ter brezbarvno do rahlo rumeno.
- V napolnjenem injekcijskem peresniku lahko opazite majhne zračne mehurčke. To je normalno.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne smete** uporabiti, če opazite kar koli od naslednjega:
 - injekcijski peresnik izgleda poškodovan,
 - pretekel je rok uporabnosti ali pa je bil injekcijski peresnik zunaj hladilnika dlje kot 7 dni,
 - zdravilo je motno, obarvano ali vsebuje delce.



f) Izberite predel injiciranja.

- Izberite predel injiciranja, ki je lahko:
 - **predel trebuha**, razen približno 5 cm okrog popka,
 - **prednja stran stegen**, in sicer približno 5 cm nad kolenom in 5 cm pod dimljami,
 - **zadnja stran nadlakti**, in sicer debeli predeli na zgornjem zadnjem delu.
- Če je potrebnih več injekcij, jih lahko daste v isti predel ali v različne predele (trebuh, stegno, nadlaket), vendar pa se izogibajte injiciranju na isto mesto.



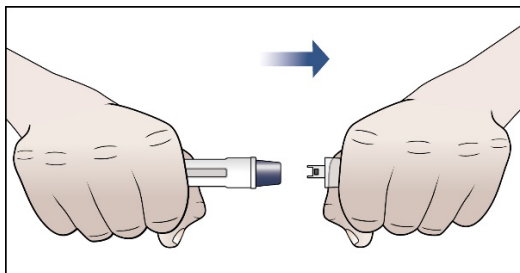
g) Očistite predel injiciranja.

- Očistite izbrani predel injiciranja z novo alkoholno blazinico.
- Preden daste injekcijo, počakajte 10 sekund, da se koža posuši.
- Zdravila AJOVY **ne smete** injicirati v predel, ki je občutljiv, pordel, vroč, poškodovan, otrdel, tetoviran ali prekrit z brazgotinami ali strijami.

2. korak: Postopek injiciranja

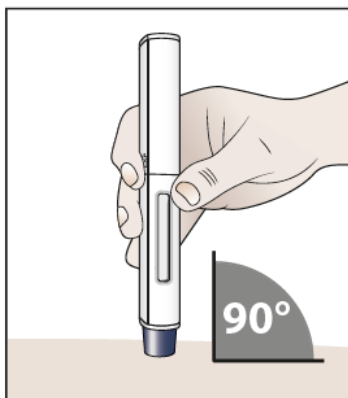
a) Odstranite zaščitni pokrovček ter ga zavržite.

- Zaščitni pokrovček odstranite v ravni smeri. **Ne** zvijajte ga.
- Zaščitnega pokrovčka **ne smete** dati nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik, da preprečite poškodbe in okužbo.
- **Ne** dotikajte se območja ščitnika igle.

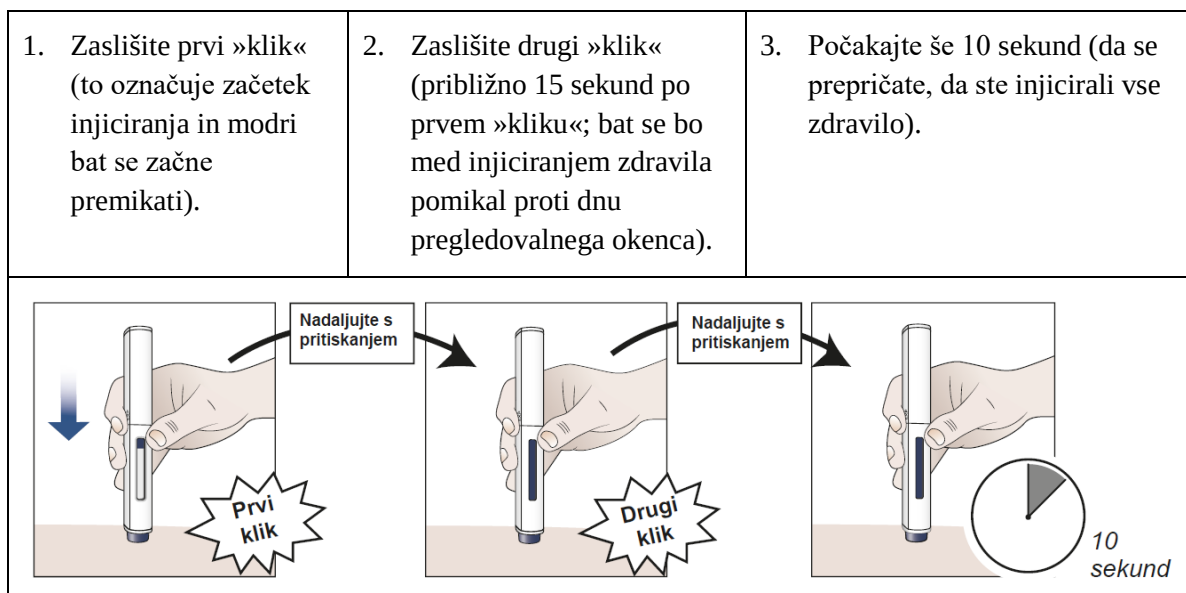


b) Injicirajte si zdravilo v naslednjih 4 korakih:

- Napolnjeni injekcijski peresnik namestite ob kožo na mesto injiciranja pod kotom 90°.

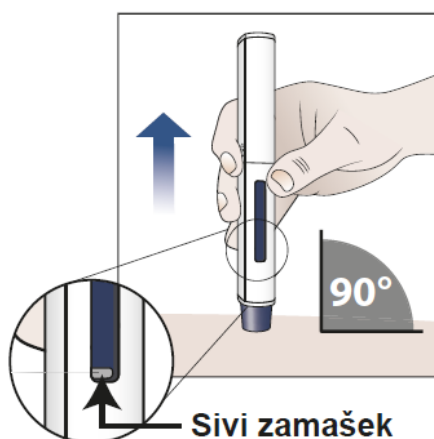


- Pritisnite na napolnjeni injekcijski peresnik in ga držite pritisnjenega ob kožo približno 30 sekund. Pritiska **ne** popustite, dokler ne opravite naslednjih 3 korakov.



c) Prepričajte se, da je modri bat zapolnil pregledovalno okence, in injekcijski peresnik odstranite s kože.

- Ko ste injicirali vse zdravilo, tj. modri bat je zapolnil pregledovalno okence in vidite lahko sivi zamašek, odstranite napolnjeni injekcijski peresnik s kože, tako da ga dvignete v ravni smeri, in ga nemudoma zavržete v posodo za odstranjevanje ostrih pripomočkov.
- Ob dviganju peresnika s kože se ščitnik igle vrne v prvotni položaj in zaskoči na mestu, kjer pokriva iglo.
- Na napolnjeni injekcijski peresnik **ne smete** nikoli ponovno dati zaščitnega pokrovčka, da preprečite poškodbe in okužbo.



d) Pritisnite na mesto injiciranja.

- S čistim, suhim kosom vate ali gazo nežno pritisnite na mesto injiciranja za nekaj sekund.
- Mesta injiciranja **ne smete** drgniti, prav tako pa napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete ponovno uporabiti.

3. korak: Odstranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika

a) Napolnjeni injekcijski peresnik takoj zavržite.

- Uporabljene napolnjene injekcijske peresnike dajte takoj po uporabi v posodo za odstranjevanje ostrih pripomočkov.
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov **ne smete** odvreči med gospodinjske odpadke.

- Uporabljene posode za odstranjevanje ostrih pripomočkov **ne smete** ponovno uporabiti.

b) O načinu odstranjevanja posode se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če je vaš odmerek 675 mg, ponovite korake 1 e) do 3 a) z drugim in tretjim napolnjenim injekcijskim peresnikom, da si injicirate polni odmerek.