

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AJOVY 225 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

AJOVY 225 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seringă preumplută

O seringă preumplută conține fremanezumab 225 mg.

Stilou injector (pen)

Un stilou injector (pen) preumplut conține fremanezumab 225 mg.

Fremanezumabul este un anticorp monoclonal umanizat, produs în celule ovariene de hamster chinezesc (COH), prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, cu un pH de 5,5 și o osmolalitate de 300-450 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

AJOVY este indicat pentru profilaxia migrenei la adulții care prezintă cel puțin 4 zile cu migrenă pe lună.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul migrenei.

Doze

Sunt disponibile două opțiuni de administrare:

- 225 mg o dată pe lună (administrare lunară) sau
- 675 mg o dată la trei luni (administrare trimestrială)

Când se efectuează conversia de la o schemă de administrare la alta, prima doză din noua schemă trebuie administrată la următoarea dată de administrare programată din schema anterioară.

La inițierea tratamentului cu fremanezumab, tratamentul concomitent de prevenire a migrenei poate fi continuat dacă medicul prescriptor consideră că este necesar (vezi pct. 5.1).

Beneficiul tratamentului trebuie evaluat în decurs de 3 luni de la inițierea tratamentului. Decizia ulterioară de continuare a tratamentului trebuie luată de la pacient la pacient. Ulterior, se recomandă evaluarea regulată a necesității de continuare a tratamentului.

Doză omisă

Dacă o injecție cu fremanezumab este omisă la data planificată, administrarea trebuie reluată cât mai curând posibil, cu doza și schema de administrare indicate. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa o doză omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea fremanezumabului la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Pe baza rezultatelor unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală sau hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată sau insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea AJOVY la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

AJOVY este indicat exclusiv injectării subcutanate. AJOVY poate fi injectat la nivelul abdomenului, coapselor sau părții superioare a brațelor, în zone care nu sunt sensibile, nu prezintă echimoze, eritem sau indurații. În cazul administrării mai multor injecții, locurile de injectare trebuie alternate.

Pacienții își pot administra singuri injecțiile dacă sunt instruiți în tehnica de autoinjectare subcutanată de către un profesionist din domeniul sănătății. Pentru instrucțiuni suplimentare privind administrarea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții grave de hipersensibilitate

În cazul utilizării fremanezumabului au fost raportate rar reacții anafilactice (vezi pct. 4.8). Majoritatea reacțiilor au apărut într-un interval de 24 ore de la administrare, deși unele reacții au fost tardive. Pacienții trebuie atenționați în legătură cu simptomele asociate reacțiilor de hipersensibilitate. Dacă survine o reacție gravă de hipersensibilitate, se inițiază tratamentul adecvat și se oprește tratamentul cu fremanezumab (vezi pct. 4.3).

Boli cardiovasculare majore

Pacienții cu anumite boli cardiovasculare majore au fost excluși din studiile clinice (vezi pct. 5.1). Nu sunt disponibile date privind siguranța la acești pacienți.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice formale cu AJOVY privind interacțiunile medicamentoase. Nu se preconizează interacțiuni medicamentoase pe baza caracteristicilor fremanezumabului. Mai mult, în timpul studiilor clinice utilizarea concomitentă a tratamentelor acute pentru migrenă (în mod specific analgezice, derivați de ergot și triptani) și a medicamentelor pentru prevenirea migrenei nu a influențat farmacocinetica fremanezumabului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea AJOVY la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea AJOVY în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fremanezumabul se excretă în laptele uman. Se cunoaște faptul că IgG se excretă în laptele matern în timpul primelor zile de după naștere, concentrațiile ajungând la un nivel redus curând după aceea; prin urmare, nu se poate exclude un risc pentru sugari în timpul acestei perioade scurte. Ulterior, utilizarea fremanezumabului în timpul alăptării poate fi luată în considerare, numai dacă este indicat din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

AJOVY nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile de înregistrare au fost tratați cu AJOVY în total peste 2500 pacienți (peste 1900 pacienți ani). Peste 1400 pacienți au fost tratați timp de cel puțin 12 luni.

Reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate frecvent au fost reacții la locul injectării (durere [24%], indurație [17%], eritem [16%] și prurit [2%]).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

RAM observate în studiile clinice și raportările de după punerea pe piață sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, RAM sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei clase de aparate,

sisteme și organe, RAM sunt prezentate în funcție de frecvență, reacțiile cele mai frecvente fiind primele.

Următoarele RAM au fost identificate pentru AJOVY (Tabelul 1).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie și edem
	Rare	Reacție anafilactică
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Foarte frecvente	Durere la locul de administrare a injecției
		Indurație la locul de administrare a injecției
		Eritem la locul de administrare a injecției
	Frecvente	Prurit la locul de administrare a injecției
	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie la locul de administrare a injecției

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul de administrare a injecției

Reacțiile locale la locul de administrare a injecției observate cel mai frecvent au fost durere, indurație și eritem. Toate reacțiile la locul de administrare a injecției au fost tranzitorii și predominant ușoare până la moderate ca severitate. Durerea, indurația și eritemul au fost observate de regulă imediat după administrarea injecției, iar pruritul și erupția cutanată tranzitorie au survenit într-un interval mediu de 24, respectiv 48 ore. Toate reacțiile la locul de administrare a injecției s-au remis, în majoritate în decurs de câteva ore sau zile. În general, reacțiile la locul de administrare a injecției nu au necesitat oprirea administrării medicamentului.

Reacții grave de hipersensibilitate

Reacțiile anafilactice au fost raportate rar. Aceste reacții au fost raportate într-un interval de 24 ore de la administrare, deși unele reacții au fost tardive.

Imunogenitate

În cadrul studiilor controlate cu placebo, 0,4% dintre pacienții (6 din 1701) tratați cu fremanezumab au dezvoltat anticorpi antimedament (AAM). Răspunsurile anticorpilor au fost în titru redus. Unul dintre acești 6 pacienți a dezvoltat anticorpi neutralizanți. La 12 luni de tratament, AAM au fost detectați la 2,3% dintre pacienți (43 din 1888), iar 0,95% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi neutralizanți. Siguranța și eficacitatea fremanezumabului nu au fost afectate de dezvoltarea AAM.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au fost administrate intravenos doze de până la 2000 mg, fără toxicitate care să impună limitarea dozei. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru depistarea eventualelor semne sau simptome de reacții adverse și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice, antagoniști ai peptidei asociate genei care reglementează calcitonina (CGRP). Codul ATC: N02CD03.

Mecanism de acțiune

Fremanezumabul este un anticorp monoclonal IgG2 Δ a/kappa umanizat, derivat dintr-un precursor murinic. Fremanezumabul se leagă selectiv de ligandul peptidei asociate genei care reglementează calcitonina (CGRP) și blochează legarea ambelor izoforme CGRP (α - și β -CGRP) de receptorul CGRP. Deși mecanismul de acțiune exact prin care fremanezumabul previne apariția episoadelor de migrenă este necunoscut, se consideră că prevenția migrenei se obține prin efectul acestuia de modulare la nivelul sistemului trigeminal. S-a demonstrat că valorile CGRP cresc semnificativ în timpul unei migrene și revin la valorile normale când cefaleea se ameliorează.

Fremanezumabul este extrem de specific pentru CGRP și nu se leagă de membrii familiilor strâns înrudite (de exemplu amilină, calcitonină, intermedină și adrenomedulină).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea fremanezumabului a fost evaluată în două studii de fază III randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, efectuate la pacienți adulți cu migrenă episodică (Studiul 1) și cronică (Studiul 2). Pacienții înrolați aveau antecedente de migrenă (cu sau fără aură) de minim 12 luni, conform criteriilor de diagnostic din Clasificarea Internațională a Tulburărilor asociate Cefaleei (International Classification of Headache Disorders – ICHD-III). Au fost excluși pacienții vârstnici (>70 ani), pacienții care utilizau opioide sau barbiturice mai mult de 4 zile pe lună și pacienții cu evenimente preexistente de infarct miocardic, accident vascular cerebral și evenimente tromboembolice.

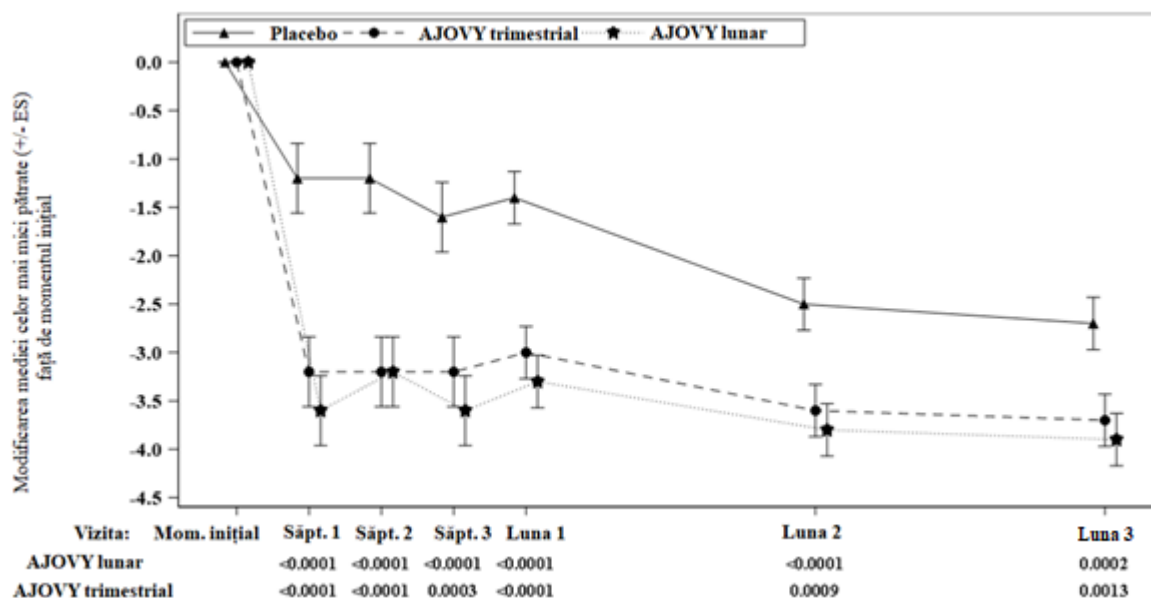
Studiul cu migrenă episodică (Studiul 1)

Eficacitatea fremanezumabului a fost evaluată în migrena episodică în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, cu durata de 12 săptămâni (Studiul 1). În studiu au fost incluși adulți cu antecedente de migrenă episodică (mai puțin de 15 zile cu cefalee pe lună). În total, 875 pacienți (742 de sex feminin, 133 de sex masculin) au fost randomizați la unul din trei grupuri de tratament: 675 mg fremanezumab o dată la 3 luni (trimestrial, n=291), 225 mg fremanezumab o dată pe lună (lunar, n=290) sau administrare lunară de placebo (n=294), toate administrate prin injecție subcutanată. Caracteristicile demografice și cele specifice bolii, la momentul inițial, au fost echilibrate și comparabile între grupurile de tratament ale studiului. Media de vârstă a pacienților a fost 42 ani (interval: 18-70 ani), 85% au fost de sex feminin, iar 80% au fost de rasă albă. Frecvența medie a migrenei la momentul inițial a fost de aproximativ 9 zile cu migrenă pe lună. Pacienților li s-a permis să utilizeze tratamente de urgență pentru cefalee pe parcursul studiului. De asemenea, unui subset de pacienți (21%) i s-a permis să utilizeze concomitent un medicament profilactic utilizat frecvent (beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu/benzociclohepten, antidepressive, anticonvulsivante). În general, 19% dintre pacienți utilizaseră anterior topiramă. În total, 791 pacienți au finalizat perioada de tratament în regim dublu-orb cu durata de 12 săptămâni.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de modificarea medie a numărului mediu lunar de zile cu migrenă, față de momentul inițial, pe parcursul perioadei de tratament de 12 săptămâni. Principalele criterii finale secundare de evaluare au fost reprezentate de atingerea unei reduceri de cel puțin 50% a numărului de zile lunare cu migrenă, față de momentul inițial (50% rată de respondenți), modificarea medie a scorului MIDAS raportat de pacient, față de momentul inițial, și modificarea numărului mediu lunar de zile cu utilizare de medicamente de urgență pentru cefalee, față de momentul inițial. Atât schema de tratament cu administrare lunară, cât și cea cu administrare trimestrială de fremanezumab au demonstrat o ameliorare semnificativă statistic și clinic față de

momentul inițial, comparativ cu placebo, în ceea ce privește principalele criterii finale de evaluare (vezi Tabelul 2). De asemenea, efectul a survenit încă din prima lună și s-a menținut pe perioada de tratament (vezi Figura 1).

Figura 1: Modificarea medie a numărului mediu lunar de zile cu migrenă față de momentul inițial pentru Studiul 1



Medie la momentul inițial (număr mediu lunar de zile cu migrenă): Placebo: 9,1; AJOVY trimestrial: 9,2; AJOVY lunar: 8,9.

Tabelul 2: Principalele rezultate de eficacitate din Studiul 1 în migrena episodică

Criteriu final de evaluare a eficacității	Placebo (n=290)	Fremanezumab 675 mg trimestrial (n=288)	Fremanezumab 225 mg lunar (n=287)
ZLM			
Modificare medie ^a (Î 95%)	-2,2 (-2,68; -1,71)	-3,4 (-3,94; -2,96)	-3,7 (-4,15; -3,18)
DT (Î 95%) ^b	-	-1,2 (-1,74; -0,69)	-1,4 (-1,96; -0,90)
Momentul inițial (AS)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
Valoarea P (față de placebo) ^a	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
ZLC			
Modificare medie ^a (Î 95%)	-1,5 (-1,88; -1,06)	-3,0 (-3,39; -2,55)	-2,9 (-3,34; -2,51)
DT (Î 95%) ^b	-	-1,5 (-1,95; -1,02)	-1,5 (-1,92; -0,99)
Momentul inițial (AS)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
Valoarea P (față de placebo) ^a	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
50% rată de respondenți ZLM			
Procent [%]	27,9%	44,4%	47,7%
Valoarea P (față de placebo)	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
75% rată de respondenți ZLM			
Procent [%]	9,7%	18,4%	18,5%
Valoarea P (față de placebo)	-	$p = 0,0025$	$p = 0,0023$

Total MIDAS			
Modificare medie ^a (Î 95%)	-17,5 (-20,62; -14,47)	-23,0 (-26,10; -19,82)	-24,6 (-27,68; -21,45)
Momentul inițial (AS)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)
<i>Valoarea P (față de placebo)^a</i>	-	<i>p=0,0023</i>	<i>p<0,0001</i>
ZLMCA			
Modificare medie ^a (Î 95%)	-1,6 (-2,04; -1,20)	-2,9 (-3,34; -2,48)	-3,0 (-3,41; -2,56)
DT (Î 95%) ^b	-	-1,3 (-1,73; -0,78)	-1,3 (-1,81; -0,86)
Momentul inițial (AS)	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
<i>Valoarea P (față de placebo)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>

Î = interval de încredere; ZLMCA = zile lunare cu medicamente pentru cefaleea acută; ZLC = zile lunare cu cefalee cu grad de severitate cel puțin moderat; MIDAS = scala de evaluare a gradului de dizabilitate cauzat de migrenă; ZLM = zile lunare cu migrenă; AS = abatere standard; DT = diferență între tratamente

^a Pentru toate criteriile finale de evaluare, modificarea medie și Î se bazează pe modelul ANCOVA care a inclus tratamentul, sexul, regiunea și utilizarea medicamentelor profilactice la momentul inițial (da/nu) ca efecte fixe și valoarea corespunzătoare la momentul inițial și numărul de ani de la debutul migrenei ca covariabile.

^b Diferența între tratamente se bazează pe analiza MMRM care a inclus tratamentul, sexul, regiunea și utilizarea medicamentelor profilactice la momentul inițial (da/nu), luna și luna de tratament ca efecte fixe și valoarea corespunzătoare la momentul inițial și numărul de ani de la debutul migrenei ca covariabile.

La pacienții care luau concomitent și alt medicament de prevenire a migrenei, diferența între tratamente în ceea ce privește reducerea zilelor lunare cu migrenă (ZLM) observată între fremanezumab 675 mg trimestrial și placebo a fost de -1,8 zile (Î 95%: -2,95; -0,55), iar între fremanezumab 225 mg lunar și placebo de -2,0 zile (Î 95%: -3,21; -0,86).

La pacienții care au utilizat anterior topiramat, diferența între tratamente în ceea ce privește reducerea zilelor lunare cu migrenă (ZLM) observată între fremanezumab 675 mg trimestrial și placebo a fost de -2,3 zile (Î 95%: -3,64; -1,00), iar între fremanezumab 225 mg lunar și placebo de -2,4 zile (Î 95%: -3,61; -1,13).

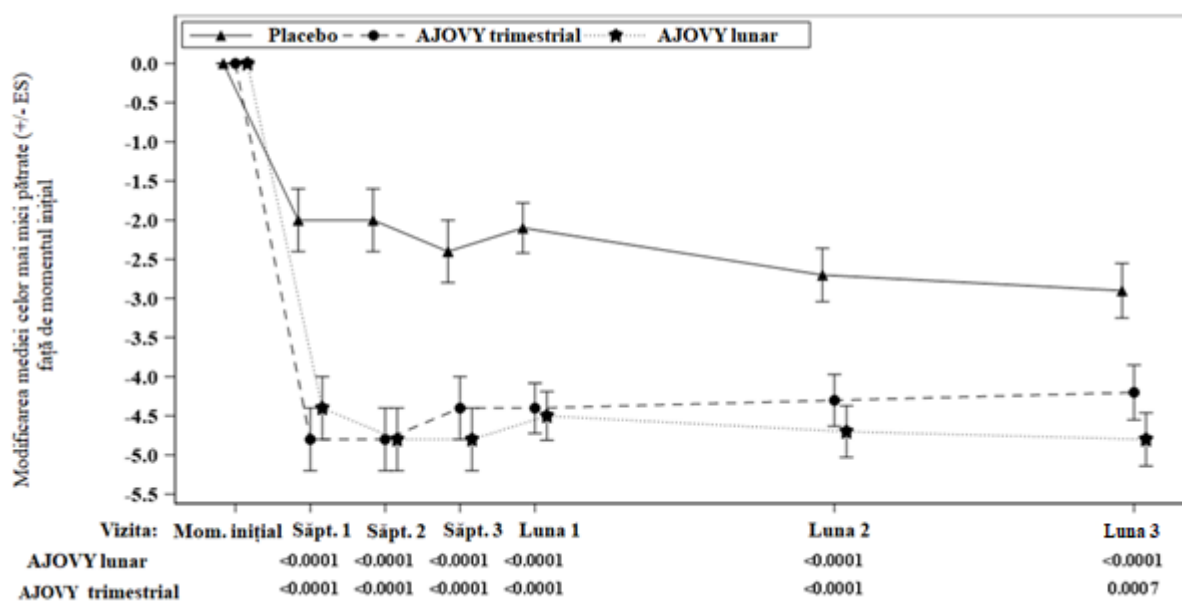
Studiul cu migrenă cronică (Studiul 2)

Fremanezumabul a fost evaluat în migrena cronică în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, cu durata de 12 săptămâni (Studiul 2). Populația studiului a inclus adulți cu antecedente de migrenă cronică (15 zile sau mai multe cu cefalee pe lună). În total, 1130 pacienți (991 de sex feminin, 139 de sex masculin) au fost randomizați la unul din trei grupuri de tratament: doza de 675 mg fremanezumab administrată ca doza inițială, urmată de administrarea dozei de 225 mg fremanezumab o dată pe lună (lunar, n=379), doza de 675 mg fremanezumab o dată la trei luni (trimestrial, n=376) sau administrare lunară de placebo (n=375), toate administrate prin injecție subcutanată. Caracteristicile demografice și cele specifice bolii, la momentul inițial, au fost echilibrate și comparabile între grupurile de tratament ale studiului. Media de vârstă a pacienților a fost 41 ani (interval: 18-70 ani), 88% au fost de sex feminin, iar 79% au fost de rasă albă. Frecvența medie a cefaleei la momentul inițial a fost de aproximativ 21 zile cu cefalee pe lună (dintre care în 13 zile gradul de severitate a cefaleei a fost cel puțin moderat). Pacienților li s-a permis să utilizeze tratamente de urgență pentru cefalee pe parcursul studiului. De asemenea, unui subset de pacienți (21%) i s-a permis să utilizeze concomitent un medicament profilactic utilizat frecvent (beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu/benzociclohepten, antidepresive, anticonvulsivante). În general, 30% dintre pacienți utilizaseră anterior topiramat și 15% toxină onabotulinică A. În total, 1034 pacienți au finalizat perioada de tratament în regim dublu-orb cu durata de 12 săptămâni.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de modificarea medie a numărului mediu lunar de zile cu cefalee cu grad de severitate cel puțin moderat, față de momentul inițial, pe

parcursul perioadei de tratament de 12 săptămâni. Principalele criterii finale secundare de evaluare au fost reprezentate de atingerea unei reduceri de cel puțin 50% a numărului de zile lunare cu cefalee cu grad de severitate cel puțin moderat, față de momentul inițial (50% rată de respondenți), modificarea medie a scorului HIT-6 raportat de pacient, față de momentul inițial, și modificarea numărului mediu lunar de zile cu utilizare de medicamente de urgență pentru cefalee, față de momentul inițial. Atât schema de tratament cu administrare lunară, cât și cea cu administrare trimestrială de fremanezumab au demonstrat o ameliorare semnificativă statistic și clinic față de momentul inițial, comparativ cu placebo, în ceea ce privește principalele criterii finale de evaluare (vezi Tabelul 3). De asemenea, efectul a survenit încă din prima lună și s-a menținut pe perioada de tratament (vezi Figura 2).

Figura 2: Modificarea medie a numărului mediu lunar de zile cu cefalee cu grad de severitate cel puțin moderat față de momentul inițial pentru Studiul 2



Medie la momentul inițial (număr mediu lunar de zile cu cefalee cu grad de severitate cel puțin moderat): Placebo: 13,3; AJOVY trimestrial: 13,2; AJOVY lunar: 12,8.

Tabelul 3: Principalele rezultate de eficacitate din Studiul 2 în migrena cronică

Criteriu final de evaluare a eficacității	Placebo (n=371)	Fremanezumab 675 mg trimestrial (n=375)	Fremanezumab 225 mg lunar cu 675 mg doza inițială (n=375)
ZLC			
Modificare medie ^a (ÎÎ 95%)	-2,5 (-3,06; -1,85)	-4,3 (-4,87; -3,66)	-4,6 (-5,16; -3,97)
DT (ÎÎ 95%) ^b	-	-1,8 (-2,45; -1,13)	-2,1 (-2,77; -1,46)
Momentul inițial (AS)	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
Valoarea P (față de placebo) ^a	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
ZLM			
Modificare medie ^a (ÎÎ 95%)	-3,2 (-3,86; -2,47)	-4,9 (-5,59; -4,20)	-5,0 (-5,70; -4,33)
DT (ÎÎ 95%) ^b	-	-1,7 (-2,44; -0,92)	-1,9 (-2,61; -1,09)
Momentul inițial (AS)	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
Valoarea P (față de placebo) ^a	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
50% rată de respondenți			
ZLC			
Procent [%]	18,1%	37,6%	40,8%
Valoarea P (față de placebo) ^a	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

Criteriu final de evaluare a eficacității	Placebo (n=371)	Fremanezumab 675 mg trimestrial (n=375)	Fremanezumab 225 mg lunar cu 675 mg doza inițială (n=375)
<i>placebo)</i>			
75% rată de respondenți ZLC			
Procent [%]	7,0%	14,7%	15,2%
<i>Valoarea P (față de placebo)</i>	-	<i>p=0,0008</i>	<i>p=0,0003</i>
Total HIT-6			
Modificare medie ^a (ÎÎ 95%)	-4,5 (-5,38; -3,60)	-6,4 (-7,31; -5,52)	-6,7 (-7,71; -5,97)
Momentul inițial (AS)	64,1 (4,79)	64,3 (4,75)	64,6 (4,43)
<i>Valoarea P (față de placebo)^a</i>	-	<i>p=0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
ZLMCA			
Modificare medie ^a (ÎÎ 95%)	-1,9 (-2,48; -1,28)	-3,7 (-4,25; -3,06)	-4,2 (-4,79; -3,61)
DT (ÎÎ 95%) ^b	-	-1,7 (-2,40; -1,09)	-2,3 (-2,95; -1,64)
Momentul inițial (AS)	13,0 (6,89)	13,1 (6,79)	13,1 (7,22)
<i>Valoarea P (față de placebo)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>

ÎÎ = interval de încredere; HIT-6 = test de impact al cefaleei; ZLMCA = zile lunare cu medicație pentru cefaleea acută; ZLC = zile lunare cu cefalee cu grad de severitate cel puțin moderat; ZLM = zile lunare cu migrenă; AS = abatere standard; DT = diferență între tratamente

^a Pentru toate criteriile finale de evaluare, modificarea medie și ÎÎ se bazează pe modelul ANCOVA care a inclus tratamentul, sexul, regiunea și utilizarea medicamentelor profilactice la momentul inițial (da/nu) ca efecte fixe și valoarea corespunzătoare la momentul inițial și numărul de ani de la debutul migrenei ca covariabile.

^b Diferența între tratamente se bazează pe analiza MMRM care a inclus tratamentul, sexul, regiunea și utilizarea medicamentelor profilactice la momentul inițial (da/nu), luna și luna de tratament ca efecte fixe și valoarea corespunzătoare la momentul inițial și numărul de ani de la debutul migrenei ca covariabile.

La pacienții care luau concomitent și alt medicament de prevenire a migrenei, diferența între tratamente în ceea ce privește reducerea zilelor lunare cu cefalee (ZLC) cu grad de severitate cel puțin moderat observată între fremanezumab 675 mg trimestrial și placebo a fost de -1,3 zile (ÎÎ 95%: -2,66; 0,03), iar între fremanezumab 225 mg lunar cu 675 mg doza inițială și placebo de -2,0 zile (ÎÎ 95%: -3,27; -0,67).

La pacienții care au utilizat anterior topiramat, diferența între tratamente în ceea ce privește reducerea zilelor lunare cu cefalee (ZLC) cu grad de severitate cel puțin moderat observată între fremanezumab 675 mg trimestrial și placebo a fost de -2,7 zile (ÎÎ 95%: -3,88; -1,51), iar între fremanezumab 225 mg lunar cu 675 mg doza inițială și placebo de -2,9 zile (ÎÎ 95%: -4,10; -1,78). La pacienții care au utilizat anterior toxină onabotulinică A, diferența între tratamente în ceea ce privește reducerea zilelor lunare cu cefalee (ZLC) cu grad de severitate cel puțin moderat observată între fremanezumab 675 mg trimestrial și placebo a fost de -1,3 zile (ÎÎ 95%: -3,01; -0,37), iar între fremanezumab 225 mg lunar cu 675 mg doza inițială și placebo de -2,0 zile (ÎÎ 95%: -3,84; -0,22).

Aproximativ 52% dintre pacienții din studiu au utilizat excesiv medicamente de urgență pentru cefalee. Diferența între tratamente în ceea ce privește reducerea zilelor lunare cu cefalee (ZLC) cu grad de severitate cel puțin moderat observată la acești pacienți între fremanezumab 675 mg trimestrial și placebo a fost de -2,2 zile (ÎÎ 95%: -3,14; -1,22), iar între fremanezumab 225 mg lunar cu 675 mg doza inițială și placebo de -2,7 zile (ÎÎ 95%: -3,71; -1,78).

Studiul pe termen lung (Studiul 3)

La toți pacienții cu migrenă episodică și cronică, eficacitatea s-a menținut timp de până la încă 12 luni în cadrul studiului pe termen lung (Studiul 3) în care pacienților li s-a administrat fremanezumab 225 mg lunar sau 675 mg trimestrial. 79% dintre pacienți au finalizat perioada de tratament cu durata de 12 luni din Studiul 3. Luând în considerare cele două scheme de administrare grupate, s-a observat o reducere cu 6,6 zile lunare cu migrenă după 15 luni, față de momentul inițial din Studiul 1 și din Studiul 2. 61% dintre pacienții care au finalizat Studiul 3 au atins un răspuns de 50% în ultima lună a studiului. Nu s-a observat niciun semnal de siguranță pe parcursul perioadei de tratament combinat cu durata de 15 luni.

Factori intrinseci și extrinseci

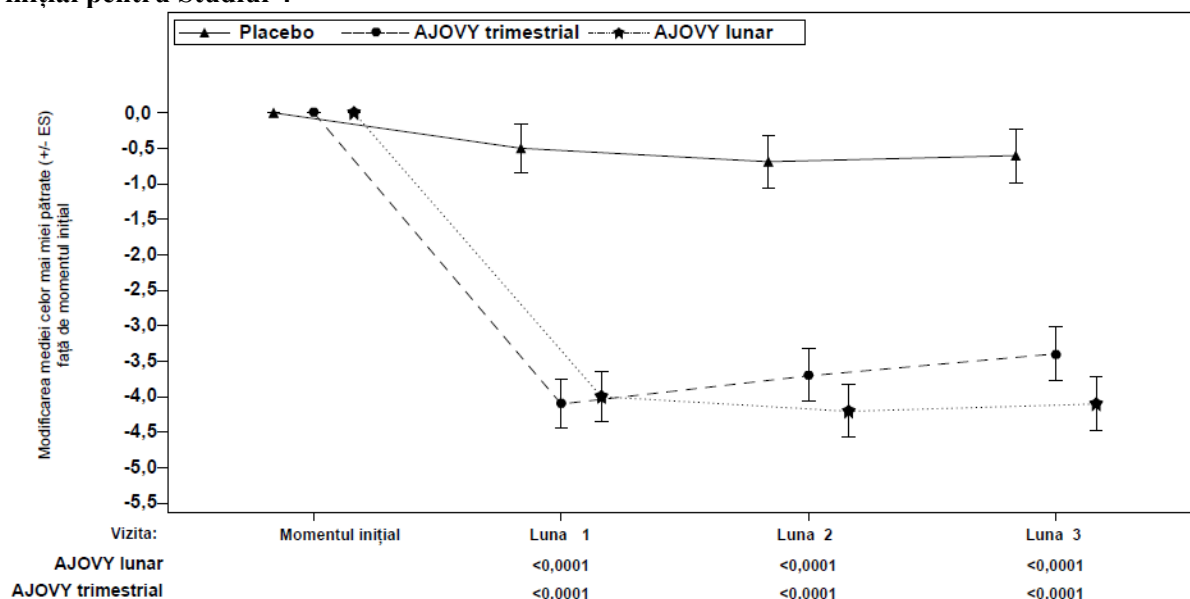
Eficacitatea și siguranța fremanezumabului au fost demonstrate indiferent de vârstă, sex, rasă, utilizarea concomitentă a medicamentelor profilactice (beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu/benzociclohepten, antidepresive, anticonvulsivante), utilizarea de topiramat sau toxină onabotulinică A pentru migrenă în antecedente și de supradozajul cu medicamente de urgență împotriva cefaleei. Datele disponibile provenite din utilizarea fremanezumabului la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (2% dintre pacienți) sunt limitate.

Dificultatea tratării migrenelor

Eficacitatea și siguranța fremanezumabului la un număr total de 838 pacienți cu migrene episodice și cronice cu răspuns inadecvat documentat la două până la patru clase de medicamente profilactice pentru migrenă administrate anterior a fost evaluată într-un studiu randomizat (Studiul 4), care a inclus o perioadă de tratament în regim dublu-orb, controlat cu placebo, de 12 săptămâni, urmată de o perioadă în regim deschis, de 12 săptămâni.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de modificarea medie a numărului mediu lunar de zile cu migrenă, față de momentul inițial, pe parcursul perioadei de tratament în regim dublu-orb de 12 săptămâni. Principalele criterii finale secundare de evaluare au fost reprezentate de atingerea unei reduceri de cel puțin 50% a numărului lunar de zile cu migrenă, față de momentul inițial, de modificarea medie a numărului mediu lunar de zile cu cefalee cu grad de severitate cel puțin moderat, față de momentul inițial, și de modificarea numărului mediu lunar de zile cu utilizare de medicamente de urgență pentru cefalee, față de momentul inițial. Atât schema de tratament cu administrare lunară, cât și cea cu administrare trimestrială de fremanezumab au demonstrat o ameliorare semnificativă statistic și clinic față de momentul inițial, comparativ cu placebo, în ceea ce privește principalele criterii finale de evaluare. Prin urmare, rezultatele Studiului 4 concordă cu constatările principale ale studiilor de eficacitate anterioare și, în plus, evidențiază eficacitate în migrena dificil de tratat, inclusiv o reducere medie a numărului de zile cu migrene pe lună (ZML) de -3,7 (Î 95%: -4,38, -3,05) la pacienții tratați cu fremanezumab trimestrial și -4,1 (Î 95%: -4,73, -3,41) la pacienții tratați cu fremanezumab lunar, comparativ cu -0,6 (Î 95%: -1,25, 0,07) la pacienții la care s-a administrat placebo. La 34% dintre pacienții tratați cu fremanezumab trimestrial și 34% dintre pacienții tratați cu fremanezumab lunar s-a atins o reducere de cel puțin 50% a ZML, comparativ cu 9% la pacienții la care s-a administrat placebo ($p < 0,0001$) în timpul perioadei de tratament de 12 săptămâni. De asemenea, efectul a survenit încă din prima lună și s-a menținut pe perioada de tratament (vezi Figura 3). Nu s-a observat niciun semnal de siguranță pe parcursul perioadei de tratament cu durata de 6 luni.

Figura 3: Modificarea medie a numărului mediu lunar de zile cu migrenă față de momentul inițial pentru Studiul 4



Medie la momentul inițial (număr mediu lunar de zile cu migrenă): Placebo: 14,4; AJOVY trimestrial: 14,1; AJOVY lunar: 14,1.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu AJOVY la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în profilaxia cefaleei migrenoase (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrări subcutanate de doze unice de fremanezumab 225 mg și 675 mg, timpul median până la obținerea concentrațiilor plasmatice maxime (t_{max}) la subiecții sănătoși a fost de 5-7 zile. Biodisponibilitatea absolută a fremanezumabului după administrarea subcutanată a dozelor de 225 mg și 900 mg la subiecți sănătoși a fost de 55% ($\pm$ AS de 23%) până la 66% ($\pm$ AS de 26%). Proportionalitatea cu doza, pe baza farmacocineticii populaționale, a fost observată la doze cuprinse între 225 mg și 675 mg. Starea de echilibru a fost atinsă în aproximativ 168 zile (circa 6 luni) după utilizarea schemelor terapeutice cu administrarea dozei de 225 mg lunar și dozei de 675 mg trimestrial. Raportul de acumulare median, pe baza schemelor de administrare o dată pe lună și o dată pe trimestru, este de aproximativ 2,4, respectiv 1,2.

Distribuție

Luând în considerare nivelurile de biodisponibilitate estimată, derivate din model, de 66% ($\pm$ AS de 26%) pentru populația de pacienți, volumul de distribuție pentru un pacient tipic a fost de 3,6 l (35,1 % CV) după administrarea subcutanată a dozelor de fremanezumab 225 mg, 675 mg și 900 mg.

Metabolizare

În mod similar altor anticorpi monoclonali, se anticipează că fremanezumabul se descompune prin proteoliză enzimatică în peptide mici și aminoacizi.

Eliminare

Luând în considerare nivelurile de biodisponibilitate estimată, derivate din model, de 66% ($\pm$ AS de 26%) pentru populația de pacienți, clearance-ul central pentru un pacient tipic a fost de 0,09 l/zi (23,4 % CV) după administrarea subcutanată a dozelor de fremanezumab 225 mg, 675 mg și 900 mg. Peptidele mici și aminoacizii formați pot fi reutilizați în organism pentru noua sinteză a proteinelor sau sunt eliminați pe cale renală. Fremanezumabul are un timp de înjumătățire plasmatică estimat de 30 zile.

Grupe speciale de pacienți

A fost efectuată o analiză de farmacocinetică populațională asupra datelor provenite de la 2546 subiecți, care a analizat vârsta, rasa, sexul și greutatea corporală. Se anticipează o expunere de aproximativ două ori mai mare în cuartila inferioară a greutății corporale (43,5-60,5 kg), comparativ cu cuartila superioară a greutății corporale (84,4-131,8 kg). Cu toate acestea, greutatea corporală nu a avut niciun efect observat asupra eficacității clinice, pe baza analizelor de expunere-răspuns efectuate la pacienți cu migrenă episodică și cronică. Nu este necesară ajustarea dozei de fremanezumab. Nu sunt disponibile date privind relația expunere-eficacitate la subiecții cu o greutate corporală >132 kg.

Insuficiență renală sau hepatică

Deoarece nu se cunoaște faptul că anticorpii monoclonali ar fi eliminați pe cale renală sau metabolizați la nivel hepatic, nu se anticipează ca insuficiența renală și hepatică să afecteze farmacocinetica fremanezumabului. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și $1,73\text{m}^2$). Analiza de farmacocinetică populațională a datelor integrate din studiile clinice efectuate cu AJOVY nu a relevat nicio diferență în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai fremanezumabului la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară până la moderată, comparativ cu cei cu funcție renală sau hepatică normală (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Deoarece fremanezumabul este un anticorp monoclonal, nu s-au efectuat studii de genotoxicitate sau carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
Sucroză
Acid etilendiaminotetraacetic (EDTA) dihidrat
Polisorbat 80 (E 433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută

3 ani

Stilou injector (pen) preumplut

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține seringă (seringile) preumplută(e) sau stiloul injector (stilourile injectoare) (pen) preumplut(e) în cutie pentru a fi protejat(e) de lumină.

AJOVY poate fi păstrat în afara frigiderului timp de până la 7 zile, la temperaturi sub 30 °C. AJOVY trebuie aruncat dacă a fost ținut în afara frigiderului mai mult de 7 zile.

După ce a fost păstrat la temperatura camerei, nu trebuie introdus înapoi în frigider.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută

1,5 ml soluție într-o seringă de 2,25 ml din sticlă de tip I, cu piston cu opritor (cauciuc bromobutilic) și ac.

Ambalaje a câte 1 sau 3 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Stilou injector (pen) preumplut

Stilou injector (pen) preumplut conținând 1,5 ml soluție într-o seringă de 2,25 ml din sticlă de tip I, cu piston cu opritor (cauciuc bromobutilic) și ac.

Ambalaje a câte 1 sau 3 stilouri injectoare (pen) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de utilizare

Trebuie respectate cu atenție, pas cu pas, instrucțiunile de utilizare detaliate furnizate la sfârșitul prospectului.

Seringa preumplută și stiloul injector (pen) preumplut sunt indicate pentru o singură utilizare.

AJOVY nu trebuie utilizat dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

AJOVY nu trebuie utilizat dacă soluția a fost congelată.

Seringa preumplută și stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie agitate.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Seringă preumplută

EU/1/19/1358/001 – 1 seringă preumplută
EU/1/19/1358/002 – 3 seringi preumplute

Stilou injector (pen) preumplut

EU/1/19/1358/003 – 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/19/1358/004 – 3 stilouri injectoare (pen) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 martie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

CELLTRION Inc.
20 Academy - ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Republica Coreea

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AJOVY 225 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
fremanezumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține fremanezumab 225 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, sucroză, acid etilendiaminotetraacetic (EDTA) dihidrat, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută cu 1,5 ml soluție

3 seringi preumplute cu 1,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

Pentru o singură utilizare.

DESCHIDEȚI AICI

RIDICAȚI AICI

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

A se ține seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

AJOVY trebuie aruncat dacă a fost ținut în afara frigiderului mai mult de 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1358/001 1 seringă preumplută

EU/1/19/1358/002 3 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AJOVY seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

AJOVY 225 mg injecție
fremanezumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AJOVY 225 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
fremanezumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține fremanezumab 225 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, sucroză, acid etilendiaminotetraacetic (EDTA) dihidrat, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut cu 1,5 ml soluție

3 stilouri injectoare (pen) preumplute cu 1,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

Pentru o singură utilizare.

DESCHIDEȚI AICI

RIDICAȚI AICI

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține stiloul injector (penul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.

A se ține stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

AJOVY trebuie aruncat dacă a fost ținut în afara frigiderului mai mult de 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1358/003 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/19/1358/004 3 stilouri injectoare (pen) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AJOVY stilou injector (pen)

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

AJOVY 225 mg injecție
fremanezumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

AJOVY 225 mg soluție injectabilă în seringă preumplută fremanezumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AJOVY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AJOVY
3. Cum să utilizați AJOVY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AJOVY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AJOVY și pentru ce se utilizează

Ce este AJOVY

AJOVY este un medicament care conține substanța activă fremanezumab, un anticorp monoclonal, un tip de proteină care recunoaște o anumită țintă în organism și se atașează de aceasta.

Cum acționează AJOVY

O substanță din organism numită peptidă asociată genei calcitoninei (CGRP) deține un rol important în migrenă. Fremanezumabul se atașează de CGRP și îi împiedică activitatea. Această reducere a activității CGRP reduce episoadele de migrenă.

Pentru ce se utilizează AJOVY

AJOVY se utilizează pentru prevenirea migrenei la adulții care prezintă cel puțin 4 zile cu migrenă pe lună.

Care sunt beneficiile utilizării AJOVY

AJOVY reduce frecvența episoadelor de migrenă și numărul de zile cu durere de cap. De asemenea, acest medicament scade gradul de invaliditate asociat cu migrena și reduce necesarul de medicamente utilizate pentru tratarea episoadelor de migrenă.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AJOVY

Nu utilizați AJOVY

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți alergic la fremanezumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă manifestați orice semne de reacție alergică gravă, de exemplu dificultăți la respirație, umflare a buzelor și limbii

sau erupție severă pe piele, după injectarea AJOVY. Aceste reacții pot apărea într-un interval de 24 ore de la administrarea AJOVY, dar uneori pot fi întârziate.

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut o boală cardiovasculară (probleme care afectează inima și vasele de sânge), deoarece AJOVY nu a fost studiat la pacienți cu anumite boli cardiovasculare.

Copii și adolescenți

AJOVY nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

AJOVY împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Este de preferat să evitați utilizarea AJOVY în timpul sarcinii, deoarece efectele acestui medicament asupra femeilor gravide nu sunt cunoscute.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă veți utiliza AJOVY în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se anticipează ca acest medicament să aibă vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

AJOVY conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați AJOVY

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare” pentru seringă preumplută înainte de a utiliza AJOVY.

Ce cantitate trebuie să injectați și când

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și veți decide împreună care este cea mai potrivită schemă de administrare. Se recomandă două opțiuni de administrare alternative:

- o injecție (225 mg) o dată pe lună (administrare lunară) sau
- trei injecții (675 mg) o dată la 3 luni (administrare trimestrială)

Dacă doza dumneavoastră este de 675 mg, efectuați trei injecții una după alta, fiecare într-un loc diferit.

AJOVY se administrează prin injecție sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va explica dumneavoastră sau persoanei care vă asigură îngrijirea cum să administrați injecția. Nu injectați AJOVY până ce dumneavoastră sau persoana care vă asigură îngrijirea nu a fost instruită de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

Utilizați o metodă de reamintire, de exemplu note într-un calendar sau într-un jurnal, pentru a vă ajuta să vă amintiți de următoarea doză, nu omiteți o doză și nu administrați o doză prea curând după cea mai recentă.

Dacă utilizați mai mult AJOVY decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult AJOVY decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă uitați sau omiteți să utilizați AJOVY

Dacă ați omis o doză de AJOVY, injectați doza omisă imediat ce puteți. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă nu sunteți sigur când trebuie să injectați AJOVY, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pot apărea următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

Durere, întărire sau înroșire la locul de administrare a injecției

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

Mâncărimi la locul de administrare a injecției

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

Erupție trecătoare pe piele la locul de administrare a injecției

Reacții alergice, de exemplu erupție trecătoare pe piele, umflare sau urticarie

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

Reacții alergice grave (semnele pot include dificultăți la respirație, umflare a buzelor și limbii sau erupție severă pe piele) (vezi pct. 2. „Atenționări și precauții”).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AJOVY

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta seringii și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a proteja medicamentul de lumină.

Acest medicament poate fi scos din frigider și păstrat la temperaturi de până la 30 °C pentru o singură perioadă de până la 7 zile. Medicamentul trebuie eliminat dacă a fost ținut în afara frigiderului mai mult de 7 zile. După ce a fost păstrat la temperatura camerei, nu trebuie introdus înapoi în frigider.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul nu mai este intact, seringă este deteriorată sau medicamentul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Seringa este indicată pentru o singură utilizare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AJOVY

- Substanța activă este fremanezumab.
Fiecare seringă preumplută conține fremanezumab 225 mg.
- Celelalte componente (excipienți) sunt L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, sucroză, acid etilendiaminotetraacetic (EDTA) dihidrat, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată AJOVY și conținutul ambalajului

AJOVY este o soluție injectabilă (injecție) într-o seringă preumplută cu ac pentru injecție fixat, într-un blister. AJOVY este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Fiecare seringă preumplută conține 1,5 ml soluție.

AJOVY este disponibil în ambalaje conținând 1 sau 3 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie disponibile în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare

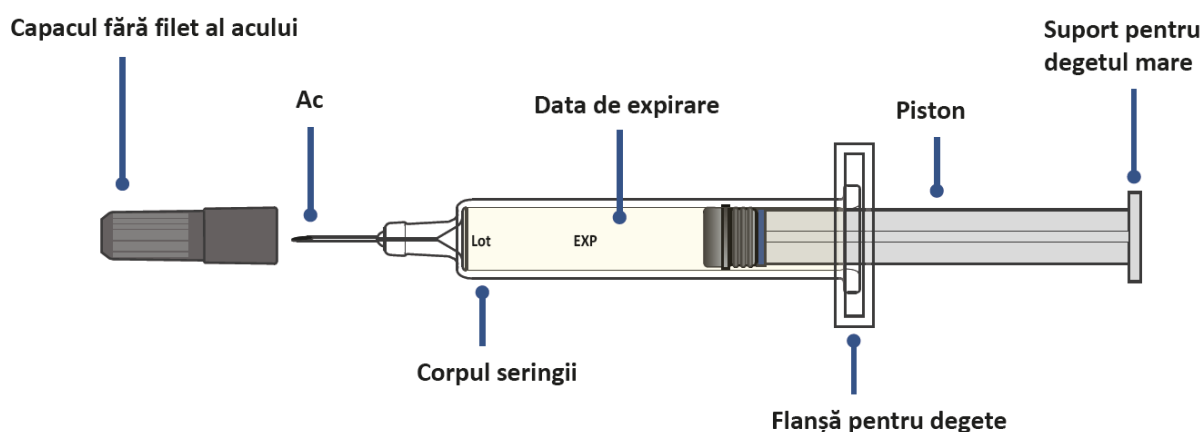
AJOVY 225 mg soluție injectabilă în seringă preumplută fremanezumab

Înainte să utilizați seringă preumplută cu AJOVY, citiți și urmați cu atenție instrucțiunile pas cu pas.

Informații importante:

- Citiți cu atenție prospectul AJOVY pentru a afla mai multe despre medicamentul dumneavoastră.
- **Nu** retrageți niciodată pistonul, deoarece seringă preumplută se poate sparge.
- **Nu** agitați seringă preumplută.
- **Puneți imediat la loc în frigider cutia**, dacă rămân seringi preumplute neutilizate în cutie.

Componentele seringii preumplute cu AJOVY



Pasul 1: Pregătire pentru administrarea unei injecții

a) Adunați următoarele materiale pentru injecție:

- 1 sau 3 seringi preumplute cu AJOVY pentru a administra 1 sau 3 injecții, în funcție de doză
- 1 tampon umezit în alcool medicinal pentru fiecare injecție
- 1 compresă sau tampon de vată pentru fiecare injecție
- 1 recipient pentru eliminarea deșeurilor tăietoare-înțepătoare sau rezistent la înțepare

b) Așezați materialele pe care le-ați adunat pe o suprafață plană, curată.

c) Așteptați 30 minute ca AJOVY să ajungă la temperatura camerei, pentru a reduce disconfortul la administrarea injecției.

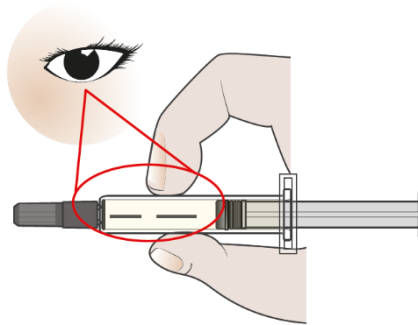
- **Nu** lăsați seringă preumplută în lumina solară directă.
- **Nu** încălziți seringă preumplută în cuptorul cu microunde sau cu altă sursă de căldură.
- **Nu** scoateți capacul acului.

d) Spălați-vă mâinile cu apă și săpun și ștergeți-le bine cu un prosop curat.

e) Inspectați seringă preumplută cu AJOVY.

- Verificați eticheta seringii. Asigurați-vă că pe etichetă este înscrisă denumirea AJOVY.
- Verificați dacă medicamentul din interiorul seringii este limpede și incolor până la ușor gălbui.

- Este posibil să observați mici bule de aer în seringă preumplută. Acest lucru este normal.
- **Nu** utilizați seringă preumplută în cazul în care observați oricare dintre următoarele:
 - Seringă pare deteriorată.
 - Data de expirare este depășită sau seringă preumplută nu a stat în frigider o perioadă mai lungă de 7 zile.
 - Medicamentul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.



f) Alegeți zona de administrare a injecției.

- Alegeți una dintre următoarele zone pentru administrarea injecției:
 - **Zona stomacului** (abdomen), evitați porțiunea de aproximativ 5 cm din jurul buricului
 - **Partea anterioară a coapselor**, aproximativ 5 cm deasupra genunchilor și 5 cm mai jos de zona inghinală
 - **Partea posterioară a brațelor**, în zonele cărnoase ale porțiunii superioare din spate
- Dacă sunt necesare mai multe injecții, acestea pot fi administrate în aceeași zonă sau în zone diferite (abdomen, coapsă, braț), însă trebuie să evitați administrarea injecției exact în același loc.



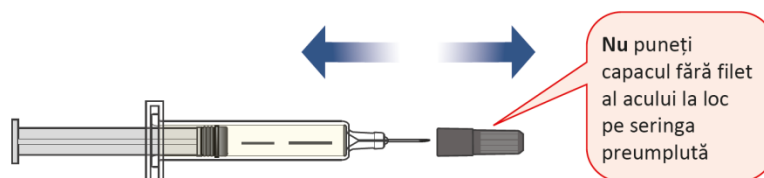
g) Curățați zona de administrare a injecției.

- Curățați zona aleasă pentru administrarea injecției utilizând un tampon nou umezit în alcool medicinal.
- Așteptați 10 secunde pentru ca pielea să se usuce înainte de administrarea injecției.
- **Nu** injectați AJOVY într-o zonă sensibilă, roșie, fierbinte, învinețită, întărită, tatuată sau care prezintă cicatrice sau vergeturi.

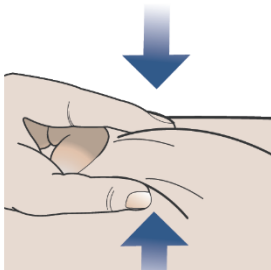
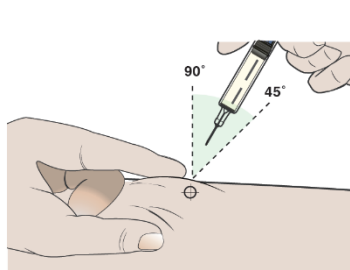
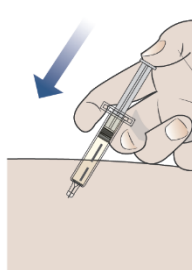
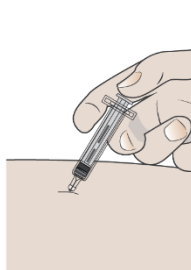
Pasul 2: Cum administrați injecția

a) Doar în momentul în care sunteți gata să administrați injecția, scoateți capacul fără filet al acului, trăgându-l în linie dreaptă, și aruncați-l.

- **Nu** puneți capacul fără filet al acului la loc pe seringă preumplută, pentru a evita vătămarea și apariția unei infecții.
- **Nu** atingeți acul.



b) Injectați parcurgând cei 4 pași de mai jos.

1. Strângeți ușor între degete o porțiune de cel puțin 2,5 cm din zona de piele pe care ați curățat-o.	2. Introduceți acul în pielea strânsă între degete la un unghi de 45°-90°.	3. Apăsați ușor pistonul.	4. Apăsați pistonul complet, până la capăt, pentru a injecta întreaga cantitate de medicament.
			

c) Scoateți acul din piele.

- După ce ați injectat întreaga cantitate de medicament, trageți acul afară, în linie dreaptă.
- **Nu** puneți niciodată capacul fără filet înapoi pe ac, pentru evita vătămarea și apariția unei infecții.



d) Aplicați presiune la locul de administrare a injecției.

- Utilizați un tampon de vată curat și uscat sau o compresă pentru a apăsa ușor locul de administrare a injecției timp de câteva secunde.
- **Nu** frecați locul de administrare a injecției și nu reutilizați seringă preumplută.

Pasul 3: Eliminarea seringii preumplute

a) Eliminați seringă preumplută imediat.

- Puneți seringile preumplute utilizate (cu acele încă atașate) într-un recipient pentru eliminarea deșeurilor tăietoare-înțepătoare imediat după utilizare.

- **Nu** aruncați (eliminați) ace, seringi sau seringi preumplute împreună cu reziduurile menajere.
- **Nu** reciclați un recipient pentru eliminarea deșeurilor tăietoare-înțepătoare utilizat.

b) Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală cum să eliminați recipientul.

Dacă doza dumneavoastră este de 675 mg, repetați pașii de la 1 e) la 3 a) cu a doua și a treia seringă preumplută, pentru a injecta doza completă.

Prospect: Informații pentru pacient

AJOVY 225 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut fremanezumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AJOVY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AJOVY
3. Cum să utilizați AJOVY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AJOVY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AJOVY și pentru ce se utilizează

Ce este AJOVY

AJOVY este un medicament care conține substanța activă fremanezumab, un anticorp monoclonal, un tip de proteină care recunoaște o anumită țintă în organism și se atașează de aceasta.

Cum acționează AJOVY

O substanță din organism numită peptidă asociată genei calcitoninei (CGRP) deține un rol important în migrenă. Fremanezumabul se atașează de CGRP și îi împiedică activitatea. Această reducere a activității CGRP reduce episoadele de migrenă.

Pentru ce se utilizează AJOVY

AJOVY se utilizează pentru prevenirea migrenei la adulții care prezintă cel puțin 4 zile cu migrenă pe lună.

Care sunt beneficiile utilizării AJOVY

AJOVY reduce frecvența episoadelor de migrenă și numărul de zile cu durere de cap. De asemenea, acest medicament scade gradul de invaliditate asociat cu migrena și reduce necesarul de medicamente utilizate pentru tratarea episoadelor de migrenă.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AJOVY

Nu utilizați AJOVY

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți alergic la fremanezumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă manifestați orice semne de reacție alergică gravă, de exemplu dificultăți la respirație, umflare a buzelor și limbii

sau erupție severă pe piele, după injectarea AJOVY. Aceste reacții pot apărea într-un interval de 24 ore de la administrarea AJOVY, dar uneori pot fi întârziate.

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut o boală cardiovasculară (probleme care afectează inima și vasele de sânge), deoarece AJOVY nu a fost studiat la pacienți cu anumite boli cardiovasculare.

Copii și adolescenți

AJOVY nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

AJOVY împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Este de preferat să evitați utilizarea AJOVY în timpul sarcinii, deoarece efectele acestui medicament asupra femeilor gravide nu sunt cunoscute.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă veți utiliza AJOVY în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se anticipează ca acest medicament să aibă vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

AJOVY conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați AJOVY

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare” pentru stiloul injector (pen) preumplut înainte de a utiliza AJOVY.

Ce cantitate trebuie să injectați și când

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și veți decide împreună care este cea mai potrivită schemă de administrare. Se recomandă două opțiuni de administrare alternative:

- o injecție (225 mg) o dată pe lună (administrare lunară) sau
- trei injecții (675 mg) o dată la 3 luni (administrare trimestrială)

Dacă doza dumneavoastră este de 675 mg, efectuați trei injecții una după alta, fiecare într-un loc diferit.

AJOVY se administrează prin injecție sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va explica dumneavoastră sau persoanei care vă asigură îngrijirea cum să administrați injecția. Nu injectați AJOVY până ce dumneavoastră sau persoana care vă asigură îngrijirea nu a fost instruită de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

Utilizați o metodă de reamintire, de exemplu note într-un calendar sau într-un jurnal, pentru a vă ajuta să vă amintiți de următoarea doză, nu omiteți o doză și nu administrați o doză prea curând după cea mai recentă.

Dacă utilizați mai mult AJOVY decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult AJOVY decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă uitați sau omiteți să utilizați AJOVY

Dacă ați omis o doză de AJOVY, injectați doza omisă imediat ce puteți. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă nu sunteți sigur când trebuie să injectați AJOVY, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pot apărea următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

Durere, întărire sau înroșire la locul de administrare a injecției

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

Mâncărimi la locul de administrare a injecției

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

Erupție trecătoare pe piele la locul de administrare a injecției

Reacții alergice, de exemplu erupție trecătoare pe piele, umflare sau urticarie

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

Reacții alergice grave (semnele pot include dificultăți la respirație, umflare a buzelor și limbii sau erupție severă pe piele) (vezi pct. 2. „Atenționări și precauții”).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AJOVY

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen) și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se ține stiloul injector (pen) preumplut în cutie pentru a proteja medicamentul de lumină.

Acest medicament poate fi scos din frigider și păstrat la temperaturi de până la 30 °C pentru o singură perioadă de până la 7 zile. Medicamentul trebuie eliminat dacă a fost ținut în afara frigiderului mai mult de 7 zile. După ce a fost păstrat la temperatura camerei, nu trebuie introdus înapoi în frigider.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul nu mai este intact, stiloul injector (pen-ul) este deteriorat sau medicamentul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Stiloul injector (pen) este indicat pentru o singură utilizare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AJOVY

- Substanța activă este fremanezumab.
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține fremanezumab 225 mg.
- Celelalte componente (excipienți) sunt L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, sucroză, acid etilendiaminotetraacetic (EDTA) dihidrat, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată AJOVY și conținutul ambalajului

AJOVY este o soluție injectabilă (injecție) într-un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință. AJOVY este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 1,5 ml soluție.

AJOVY este disponibil în ambalaje conținând 1 sau 3 stilouri injectoare (pen) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie disponibile în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare

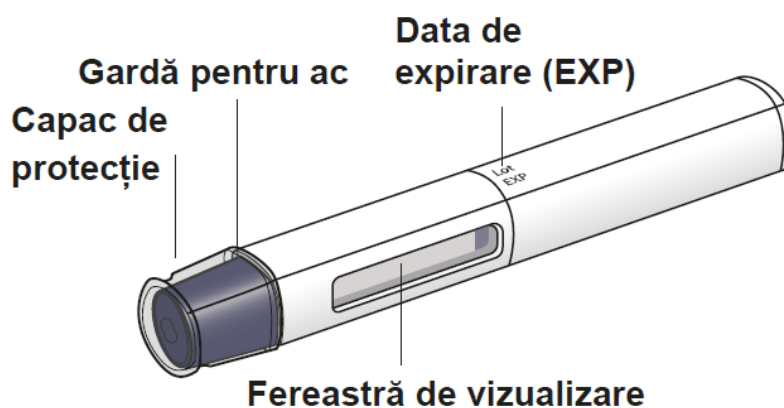
AJOVY 225 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut fremanezumab

Înainte să utilizați stiloul injector (pen) preumplut cu AJOVY, citiți și urmați cu atenție instrucțiunile pas cu pas.

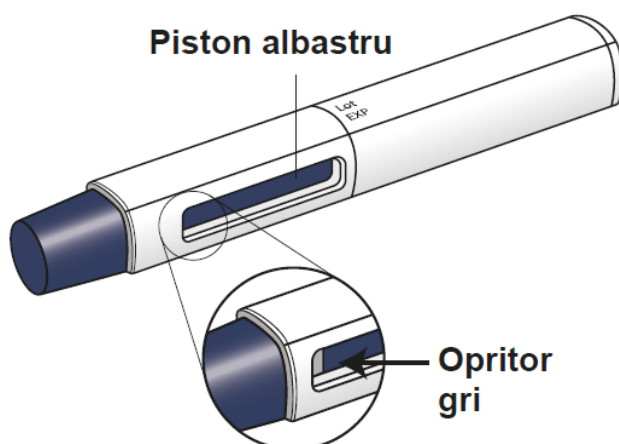
Informații importante:

- Citiți cu atenție prospectul AJOVY pentru a afla mai multe despre medicamentul dumneavoastră.
- **Nu agitați** stiloul injector (pen) preumplut.
- **Puneți imediat la loc în frigider cutia**, dacă rămân stilouri injectoare (pen) preumplute neutilizate în cutie.

Stiloul injector (pen) preumplut AJOVY (înainte de utilizare)



Stiloul injector (pen) preumplut AJOVY (după utilizare)



- Pistonul albastru se deplasează în jos în fereastra de vizualizare în timpul injectării. Pistonul albastru ocupă toată fereastra atunci când injectarea este finalizată. (Notă: după ce pistonul albastru a umplut fereastra de vizualizare, veți mai putea vedea încă opritorul gri.)

- Atunci când injectați AJOVY, țineți stiloul injector (pen) astfel încât mâna dumneavoastră să nu acopere fereastra de vizualizare.

Pasul 1: Pregătire pentru administrarea unei injecții

a) Adunați următoarele materiale pentru injecție:

- 1 sau 3 stilouri injectoare (pen) preumplute cu AJOVY pentru a administra 1 sau 3 injecții, în funcție de doză
- 1 tampon îmbibat în alcool medicinal pentru fiecare injecție
- 1 compresă sau tampon de vată pentru fiecare injecție
- 1 recipient pentru eliminarea deșeurilor tăietoare-înțepătoare sau rezistent la înțepare

b) Așezați materialele pe care le-ați adunat pe o suprafață plană, curată.

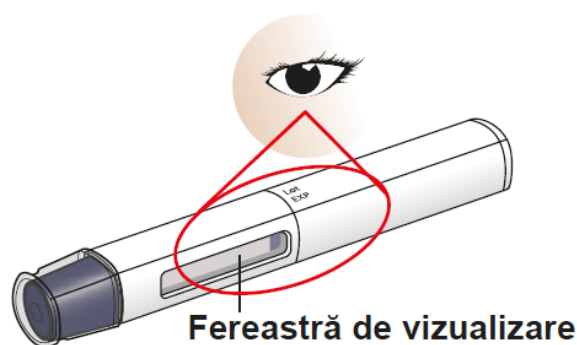
c) Așteptați 30 minute ca AJOVY să ajungă la temperatura camerei (<30°C), pentru a reduce disconfortul la administrarea injecției.

- Nu** lăsați stiloul injector (pen) preumplut în lumina solară directă.
- Nu** încălziți stiloul injector (pen) preumplut în cuptorul cu microunde sau cu altă sursă de căldură.

d) Spălați-vă mâinile cu apă și săpun și ștergeți-le bine cu un prosop curat.

e) Inspectați stiloul injector (pen) preumplut cu AJOVY.

- Verificați eticheta stiloului injector (pen). Asigurați-vă că pe etichetă este înscrisă denumirea AJOVY.
- Verificați dacă medicamentul din fereastra de vizualizare a stiloului injector (pen) este limpede și incolor până la ușor gălbui.
- Este posibil să observați mici bule de aer în stiloul injector (pen) preumplut. Acest lucru este normal.
- **Nu** utilizați stiloul injector (pen) preumplut în cazul în care observați oricare dintre următoarele:
 - Stiloul injector (pen) pare deteriorat.
 - Data de expirare este depășită sau stiloul injector (pen) preumplut nu a stat în frigider o perioadă mai lungă de 7 zile.
 - Medicamentul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.



f) Alegeți zona de administrare a injecției.

- **Alegeți** una dintre următoarele zone pentru administrarea injecției:
 - **Zona stomacului** (abdomen), evitați porțiunea de aproximativ 5 cm din jurul buricului
 - **Partea anterioară a coapselor**, aproximativ 5 cm deasupra genunchilor și 5 cm mai jos de zona inghinală

- **Partea posterioară a brațelor**, în zonele cărnose ale porțiunii superioare din spate
- Dacă sunt necesare mai multe injecții, acestea pot fi administrate în aceeași zonă sau în zone diferite (abdomen, coapsă, braț), însă trebuie să evitați administrarea injecției exact în același loc.



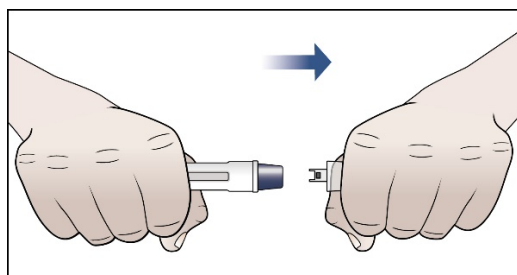
g) Curățați zona de administrare a injecției.

- Curățați zona aleasă pentru administrarea injecției utilizând un tampon nou îmbibat în alcool medicinal.
- Așteptați 10 secunde pentru ca pielea să se usuce înainte de administrarea injecției.
- **Nu** injectați AJOVY într-o zonă sensibilă, roșie, fierbinte, învinețită, întărită, tatuată sau care prezintă cicatrice sau vergeturi.

Pasul 2: Cum administrați injecția

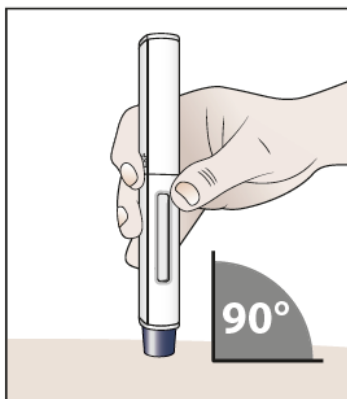
a) Scoateți capacul de protecție și nu îl puneți la loc.

- Scoateți capacul de protecție ținându-l drept. **Nu** îl răsuciți.
- **Nu** puneți capacul de protecție la loc pe stiloul injector (pen) preumplut, pentru a evita vătămarea și apariția unei infecții.
- **Nu** atingeți zona gârzii pentru ac.

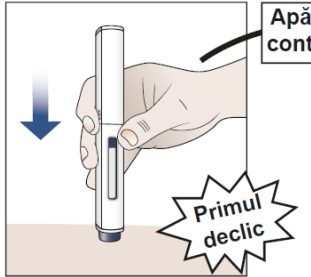
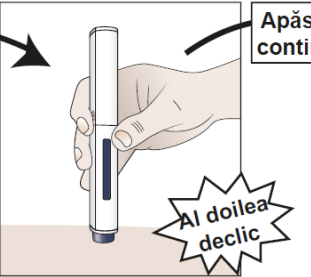
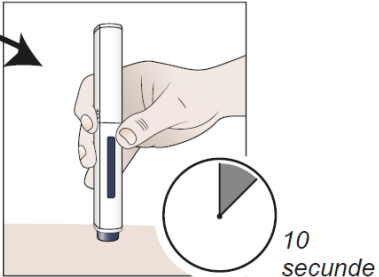


b) Injectați parcurgând pașii de mai jos.

- Țineți stiloul injector (pen) preumplut la un unghi de 90° față de piele, la locul de injectare.

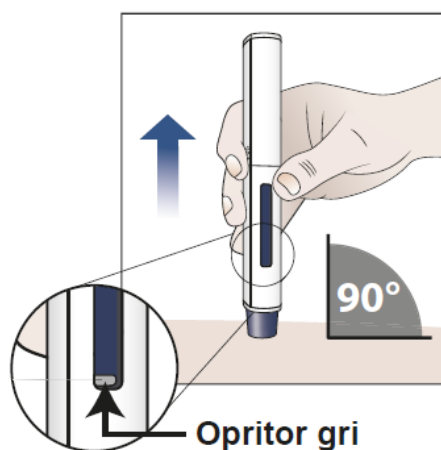


- Apăsați pe stiloul injector (pen) preumplut și țineți-l apăsat pe piele timp de aproximativ 30 de secunde. **Nu** întrerupeți apăsarea înainte de a finaliza cei 3 pași de mai jos.

1. Auziți primul declic (acesta indică faptul că a început injectarea, iar pistonul albastru începe să se deplaseze).	2. Auziți al doilea declic (la aproximativ 15 secunde după primul declic; pistonul se apropie de partea de jos a ferestrei de vizualizare pe măsură ce medicamentul este injectat).	3. Așteptați încă 10 secunde (pentru a vă asigura că este injectată întreaga cantitate de medicament).
		

c) Verificați dacă pistonul albastru a ocupat în totalitate fereastra de vizualizare și îndepărtați de piele stiloul injector (pen) preumplut.

- După ce ați injectat întreaga cantitate de medicament, adică după ce pistonul albastru a ocupat în totalitate fereastra de vizualizare, iar opritorul gri nu mai este vizibil, îndepărtați de piele stiloul injector (pen) preumplut, ridicându-l în linie dreaptă, și aruncați-l imediat într-un recipient pentru eliminarea deșeurilor tăietoare-înțepătoare (vezi pasul 3).
- Atunci când stiloul injector (pen) preumplut este ridicat de pe piele, garda pentru ac revine în poziția inițială și se blochează în poziție, acoperind acul.
- **Nu** puneți niciodată la loc capacul de protecție pe stiloul injector (pen) preumplut pentru a evita vătămarea și apariția unei infecții.



d) Aplicați presiune la locul de administrare a injecției.

- Utilizați un tampon de vată curat și uscat sau o compresă pentru a apăsa ușor locul de administrare a injecției timp de câteva secunde.
- **Nu** frecați locul de administrare a injecției și nu reutilizați stiloul injector (pen) preumplut.

Pasul 3: Eliminarea stiloului injector (pen) preumplut

a) Eliminați stiloul injector (pen) preumplut imediat.

- Puneți stilourile injectoare (pen) preumplute utilizate într-un recipient pentru eliminarea deșeurilor tăietoare-înțepătoare imediat după utilizare.
- **Nu** aruncați (eliminați) stilourile injectoare (pen) preumplute împreună cu reziduurile menajere.
- **Nu** reciclați un recipient pentru eliminarea deșeurilor tăietoare-înțepătoare utilizat.

b) Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală cum să eliminați recipientul.

Dacă doza dumneavoastră este de 675 mg, repetați pașii de la 1 e) la 3 a) cu al doilea și al treilea stilou injector (pen) preumplut, pentru a injecta doza completă.