

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AJOVY 225 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 225 mg fremanezumabi.

Fremanezumab on inimesele omaseks muudetud monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge kuni küütleiv, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mille pH on 5,5 ja osmolaalsus 300...450 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

AJOVY on näidustatud migreeni profülaktikaks täiskasvanutele, kellel on iga kuu vähemalt 4 migreenipäeva.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama migreeni diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Annustamine

Ravi on ette nähtud patsientidele, kellel on fremanezumabiga ravi alustamisel iga kuu vähemalt 4 migreenipäeva.

Saadaval on kaks raviskeemi:

- 225 mg üks kord kuus (manustamine üks kord kuus) või
- 675 mg üks kord iga kolme kuu järel (manustamine üks kord kvartalis)

Ühelt raviskeemilt teisele üleminekul tuleb uue raviskeemi esimene annus manustada eelmise raviskeemi järgmisel plaanilisel manustamiskuupäeval.

Fremanezumabiga ravi alustamisel võib jätkata samaaegset migreeni ennetavat ravi, kui ravimi määraja peab seda vajalikuks (vt lõik 5.1).

Ravi kasulikkust tuleb hinnata kolme kuu jooksul pärast ravi alustamist. Kõik järgmised otsused ravi jätkamise kohta tuleb teha iga patsiendi puhul individuaalselt. Seejärel on soovitatav regulaarselt hinnata ravi jätkamise vajadust.

Vahelejäänud annus

Kui fremanezumabi süst jääb plaanilisel kuupäeval vahele, tuleb vahelejäänud annus manustada näidustatud annuses ja raviskeemi kohaselt nii ruttu kui võimalik. Kahekordset annust ei tohi manustada, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Patsientide erirühmad

Eakad

Fremanezumabi kasutamise kohta ≥ 65 -aastastel patsientidel on andmed piiratud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemuste põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neeru- või maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse või maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

AJOVY ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Subkutaanne.

AJOVY on ainult subkutaaneks süstimiseks. Seda ei tohi manustada intravenoosselt ega intramuskulaarselt. AJOVY't võib süstida sellistesse kohtadesse kõhu, reie või õlavarre piirkonnas, mis ei ole valulikumid, verevalumitega, punetavad ega kõvastunud. Mitme süste tegemisel tuleb süstekohti vahetada.

Patsiendid, kes on saanud tervishoiutöötajalt nahaaluse süstimise alase väljaõppe, võivad endale ise süste teha. Üksikasjalikumad manustamisjuhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite kasutamise jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud ravimi nimetus ja partii number selgelt registreerida.

Ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes teatati fremanezumabi ülitundlikkusreaktsioonidest vähem kui 1% patsientidest. Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb kaaluda fremanezumabi manustamise lõpetamist ning alustada asjakohast ravi.

Olulised kardiovaskulaarsed haigused

Kliinilistest uuringutest jäeti välja teatud oluliste kardiovaskulaarsete haigustega patsiendid (vt lõik 5.1). Nende patsientide kohta ohutusandmed puuduvad.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

AJOVY'ga ei ole tehtud vormikohaseid koostoimeuuringuid. Fremanezumabi omaduste põhjal ei saa eeldada mingeid ravimi farmakokineetilisi koostoimeid. Lisaks ei avaldanud ägeda migreeni ravimite (eriti valuvaigistite, tungaltera preparaatide ja triptaanide) ja ennetavate migreeniravimite samaaegne kasutamine kliinilistes uuringutes toimet fremanezumabi farmakokineetikale, efektiivsusele ega ohutusele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AJOVY kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida AJOVY kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas fremanezumab eritub rinnapiima. Inimese IgG eritub teadaolevalt rinnapiima esimestel päevadel pärast sünni ja selle kontsentratsioon muutub peatselt väikeseks, seetõttu riski rinnaga toidetavatele imikutele ei saa selle lühikese aja jooksul välistada. Hiljem võib kaaluda fremanezumabi kasutamist imetamise ajal ainult juhul, kui see on kliiniliselt vajalik.

Fertiilsus

Inimeste fertiilsuse kohta andmed puuduvad. Olemasolevatest mittekliinilistest andmetest ei nähtu, et ravim avaldaks toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AJOVY ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Registreerimisuuringutes on AJOVY'ga ravitud kokku üle 2500 patsiendi (rohkem kui 1900 patsientaastat). Rohkem kui 1400 patsiendi ravi kestis vähemalt 12 kuud.

Sageli teatatud kõrvaltoimed olid paiksed reaktsioonid süstekohas (kõvastumine [17%], erüteem [16%] ja pruritus [2%]).

Kõrvaltoimete koondtabel

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassifikatsiooni järgi. Iga organsüsteemi klassi kõrvaltoimed on toodud esinemissageduse järjekorras, alustades kõige sagedamini esinevaist. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

AJOVY kliinilise arendusprogrammi raames tuvastati järgmised kõrvaltoimed (tabel 1).

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed

MeDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas Süstekoha kõvastumine Erüteem süstekohas
	Sage	Pruritus süstekohas
	Aeg-ajalt	Lööve süstekohas

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Reaktsioonid süstekohas

Kõige sagedamini täheldatud paiksed reaktsioonid süstekohas olid valu, kõvastumine ja erüteem. Kõik paiksed reaktsioonid süstekohas olid mööduvad ja enamasti kerge kuni mõõduka raskusega. Valu, kõvastumist ja erüteemi täheldati üldjuhul vahetult pärast süstet, samas kui pruritus ja lööve tekkeni kuluv mediaanaeg oli vastavalt 24 tundi ja 48 tundi. Kõik süstekohas tekkinud reaktsioonid taandusid enamjaolt mõne tunni või päeva möödumisel. Üldjuhul ei olnud vaja süstekohas tekkinud reaktsioonide tõttu ravimi kasutamist lõpetada.

Immunogeensus

Platseebokontrolliga uuringutes tekkisid 0,4% fremanezumabiga ravi saanud patsientidest (6 patsiendil 1701-st) ravimivastased antikehad. Tekkinud antikehade tiiter oli madal. Ühel neist kuuest patsiendist tekkisid neutraliseerivad antikehad. Tänapäeva seisuga on jätkuva pikaajalise uuringu (uuring 3) 12-kuulise ravi fremanezumabiga lõpetanud 1494 patsienti; ravimivastased antikehad tuvastati 2% patsientidest (38 patsiendil 1888-st). Ravimivastaste antikehade teke ei mõjutanud fremanezumabi ohutust ja efektiivsust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on intravenoosselt manustatud kuni 2000 mg annuseid, ilma et see oleks põhjustanud annust piiravat toksilisust. Üleannustamise korral on soovitatav jälgida patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite osas ning vajadusel alustada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: ei ole veel omistatud. ATC-kood: ei ole veel omistatud.

Toimemehhanism

Fremanezumab on inimesele omaseks muudetud, hiireliini lähteainest tuletatud IgG2 Δ a/kappa monoklonaalne antikeha. Fremanezumab seondub selektiivselt kaltsitoniini geeniga seotud peptiidi (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) ligandiga ja blokeerib mõlema CGRP isovormi (α - ja β -CGRP) seondumist CGRP retseptoriga. Ehkki fremanezumabi migreenihoogusid ennetava toimemehhanismi täpsed üksikasjad on teadmata, arvatakse, et migreeni hoiab ära trigeminaalset süsteemi moduleeriv toime. CGRP sisaldus suureneb migreeni ajal märkimisväärselt ning taandub pärast peavalu leevenemist normväärtusele.

Fremanezumabi toime on suunatud väga spetsiifiliselt CGRP-le; ravim ei seonu tihedalt seotud pereliikmetega (nt amüülin, kaltsitoniin, intermediin ja adrenomedulliin).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

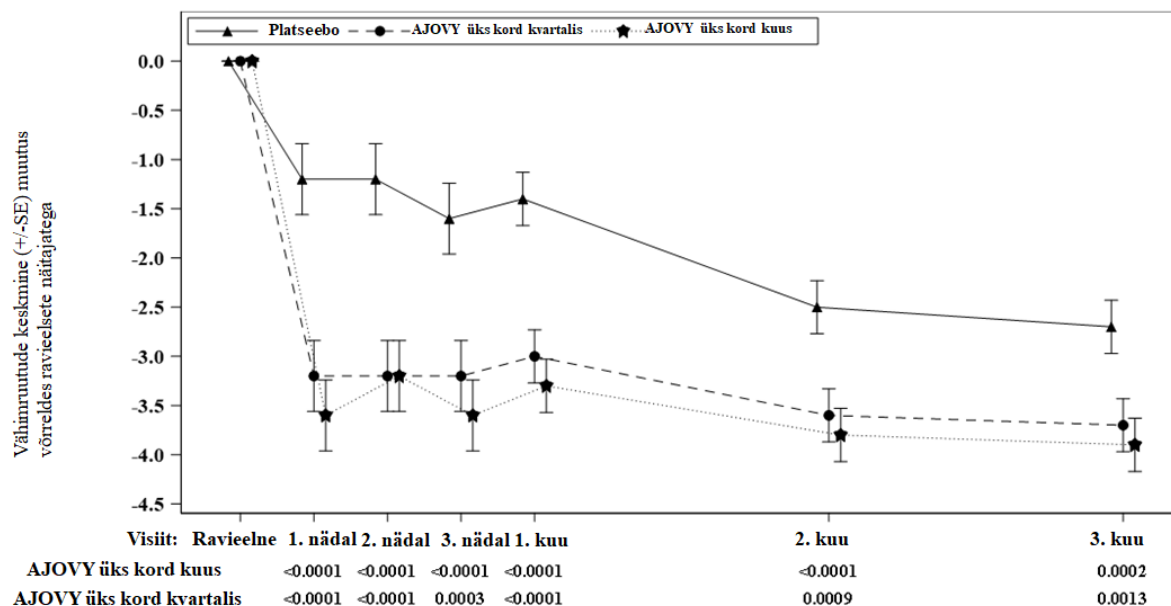
Fremanezumabi efektiivsust episoodilise migreeniga (uuring 1) ja kroonilise migreeniga (uuring 2) täiskasvanud patsientidel hinnati kahes randomiseeritud 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus. Uuringusse kaasatud patsientidel oli anamneesis vähemalt 12-kuuline, rahvusvahelise peavalude klassifikatsiooni diagnostilistele kriteeriumitele (*Classification of Headache Disorders, ICHD-III*) vastav migreen (auraga ja ilma). Uuringust jäeti välja eakad patsiendid (> 70-aastased), rohkem kui 4 päeval kuus opioide või barbituraate kasutavad patsiendid ning olemasoleva müokardi infarkti, insuldi ja trombembooliatega patsiendid.

Episoodilise migreeni uuring (uuring 1)

Fremanezumabi efektiivsust episoodilise migreeni ravis hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises 12-nädalases platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus (uuring 1). Uuringusse kaasati episoodilise migreeni anamneesiga (vähem kui 15 peavalupäeva kuus) täiskasvanud. Kokku 875 patsienti (742 naist, 133 meest) randomiseeriti ühte kolmest ravirühmast: 675 mg fremanezumabi iga kolme kuu järel (üks kord kvartalis, n = 291), 225 mg fremanezumabi üks kord kuus (n = 290) või platseebo üks kord kuus (n = 294), manustatuna subkutaanse süstena. Kõigi ravirühmade patsientide demograafilised näitajad ning haiguse ravieelsed tunnused olid hästi tasakaalustatud ja võrreldavad. Patsientide mediaanvanus oli 42 aastat (vahemikus 18...70 aastat), 85% oli naissoost ja 80% valgenahalised. Migreeni ravieelne keskmine esinemissagedus oli ligikaudu 9 migreenipäeva kuus. Patsientidel lubati uuringu ajal kasutada ägeda peavalu vastaseid ravimeid. Ühes patsientide alarühmas (21%) oli lubatud kasutada ühte tavapäraselt kasutatavat samaaegselt manustatavat ennetavat ravimit (beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid / bensotsüklohepteen, antidepressandid, krambivastased ravimid). 19% kõigist patsientidest oli eelnevalt kasutanud topiramaati. Kokku 791 patsienti osalesid 12-nädalase topeltpimedas raviperioodi lõpuni.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli keskmine muutus igakuises keskmises migreenipäevade arvus 12-nädalase raviperioodi jooksul võrreldes ravieelsete näitajatega. Peamised teised tulemusnäitajad olid igakuiste migreenipäevade arvu vähenemine vähemalt 50% võrreldes ravieelsete näitajatega (50% ravivastuse määr), keskmine muutus MIDAS-e küsimustiku skooris (patsiendi teadete põhjal) võrreldes ravieelsete näitajatega ja muutus ägeda peavalu vastaste ravimite igakuiste kasutuspäevade keskmises arvus võrreldes ravieelsete näitajatega. Peamiste tulemusnäitajate osas andsid fremanezumabi mõlemad raviskeemid (nii üks kord kuus kui ka üks kord kvartalis) ravieelsete näitajatega võrreldes statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral paremaid tulemusi kui platseebo (vt tabel 2). Lisaks algas ravitoime juba esimesest kuust ning kestis kogu raviperioodi vältel (vt joonis 1).

Joonis 1. Keskmise muutuse igakuiste migreenipäevade keskmises arvus võrreldes ravieelsete näitajatega (uuringu 1 andmeil)



Ravieelne keskmine (migreenipäevade keskmine arv kuus): platseebo: 9,1; AJOVY üks kord kvartalis: 9,2; AJOVY üks kord kuus: 8,9.

Tabel 2. Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad episoodilise migreeni uuringus (uuring 1)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Platseebo (n = 290)	Fremanezumab 675 mg üks kord kvartalis (n = 288)	Fremanezumab 225 mg üks kord kuus (n = 287)
MMD			
Keskmine muutus ^a	-2,2 (-2,68; -1,71)	-3,4 (-3,94; -2,96)	-3,7 (-4,15; -3,18)
(95% CI)	-	-1,2 (-1,74; -0,69)	-1,4 (-1,96; -0,90)
TD (95% CI) ^b	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
Ravieelne (SD)			
<i>P</i> -väärtus (vs. platseebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
MHD			
Keskmine muutus ^a	-1,5 (-1,88; -1,06)	-3,0 (-3,39; -2,55)	-2,9 (-3,34; -2,51)
(95% CI)	-	-1,5 (-1,95; -1,02)	-1,5 (-1,92; -0,99)
TD (95% CI) ^b	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
Ravieelne (SD)			
<i>P</i> -väärtus (vs. platseebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
50% ravivastuse määr			
MMD			
Osakaal [%]	27,9%	44,4%	47,7%
<i>P</i> -väärtus (vs. platseebo)	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
75% ravivastuse määr			
MMD			
Osakaal [%]	9,7%	18,4%	18,5%
<i>P</i> -väärtus (vs. platseebo)	-	<i>p</i> = 0,0025	<i>p</i> = 0,0023
MIDAS kokku			
Keskmine muutus ^a	-17,5 (-20,62; -14,47)	-23,0 (-26,10; -19,82)	-24,6 (-27,68; -21,45)
(95% CI)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)

Ravieelne (SD)			
<i>P</i> -väärtus (vs. platseebo) ^a	-	<i>p</i> = 0,0023	<i>p</i> < 0,0001
MAHMD			
Keskmine muutus ^a	-1,6 (-2,04; -1,20)	-2,9 (-3,34; -2,48)	-3,0 (-3,41; -2,56)
(95% CI)	-	-1,3 (-1,73; -0,78)	-1,3 (-1,81; -0,86)
TD (95% CI) ^b	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
Ravieelne (SD)			
<i>P</i> -väärtus (vs. platseebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); MAHMD = ägeda peavalu vastaste ravimite võtmispäevade arv kuus (*monthly acute headache medication days*); MHD = vähemalt mõõduka raskusega peavalupäevade arv kuus (*monthly headache days of at least moderate severity*); MIDAS = migreeni puude hindamine (*Migraine Disability Assessment*); MMD = migreenipäevade arv kuus (*monthly migraine days*); SD = standardhälve (*standard deviation*); TD = ravierinevus (*treatment difference*)

^a Kõigi tulemusnäitajate keskmised muutused ja usaldusvahemikud põhinevad ANCOVA mudelil, mis hõlmas ravi, sugu, piirkonda ja ravieelset ennetava ravi kasutamist (jah/ei) kui fikseeritud väärtuseid ning vastavaid ravieelseid näitajaid ja aega (aastates) migreeni esmakordsest tekkest kui ühismuutujaid.

^b Ravierinevus põhineb MMRM analüüsil, mis hõlmas ravi, sugu, piirkonda ja ravieelset ennetava ravi kasutamist (jah/ei), kuud ja ravikuud kui fikseeritud väärtuseid ning vastavaid ravieelseid näitajaid ja aega (aastates) migreeni esmakordsest tekkest kui ühismuutujaid.

Patsientidel, kes võtsid üht muud samaaegselt kasutatavat ennetavat migreeniravimit, oli ravierinevus igakuiste migreenipäevade arvu vähenemises üks kord kvartalis manustatud 675 mg fremanezumabi ja platseebo vahel -1,8 päeva (95% CI: -2,95; -0,55) ning üks kord kuus manustatud 225 mg fremanezumabi ja platseebo vahel -2,0 päeva (95% CI: -3,21; -0,86).

Patsientidel, kes olid eelnevalt kasutanud topiramaati, oli ravierinevus igakuiste migreenipäevade arvu vähenemises üks kord kvartalis manustatud 675 mg fremanezumabi ja platseebo vahel -2,3 päeva (95% CI: -3,64; -1,00) ning üks kord kuus manustatud 225 mg fremanezumabi ja platseebo vahel -2,4 päeva (95% CI: -3,61; -1,13).

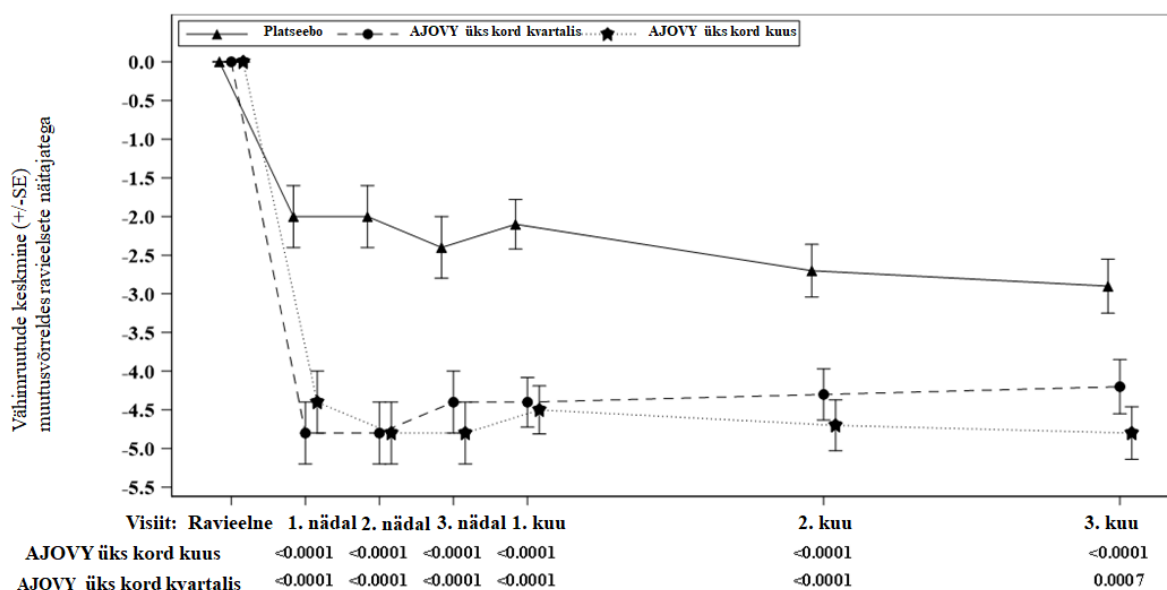
Kroonilise migreeni uuring (uuring 2)

Fremanezumabi hinnati kroonilise migreeni ravis randomiseeritud mitmekeskuselises 12-nädalases platseebokontrolliga topeltblindas uuringus (uuring 2). Uuringupopulatsioon hõlmas kroonilise migreeni anamneesiga (15 või rohkem peavalupäeva kuus) täiskasvanuid. Kokku 1130 patsienti (991 naist, 139 meest) randomiseeriti ühte kolmest ravirühmast: 675 mg fremanezumabi algannus, millele järgnes 225 mg fremanezumabi üks kord kuus (*n* = 379), 675 mg fremanezumabi iga kolme kuu järel (üks kord kvartalis, *n* = 376) või platseebo üks kord kuus (*n* = 375), manustatuna subkutaanse süstena. Kõigi ravirühmade patsientide demograafilised näitajad ning haiguse ravieelsed tunnused olid hästi tasakaalustatud ja võrreldavad. Patsientide mediaanvanus oli 41 aastat (vahemikus 18...70 aastat), 88% oli naissoost ja 79% valgenahalised. Peavalude ravieelne keskmine esinemissagedus oli ligikaudu 21 peavalupäeva kuus (millest 13 peavalupäeva olid vähemalt mõõduka raskusega). Patsientidel lubati uuringu ajal kasutada ägeda peavalu vastaseid ravimeid. Ühes patsientide alarühmas (21%) oli lubatud kasutada ühte tavapäraselt kasutatavat samaaegselt manustatavat ennetavat ravimit (beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid / bensotsüklohepteen, antidepressandid, krambivastased ravimid). 30% kõigist patsientidest oli eelnevalt kasutanud topiramaati ja 15% ravimit onabotuliintoksiin A. Kokku 1034 patsienti osalesid 12-nädalase topeltblindas raviperioodi lõpuni.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli keskmine muutus igakuises, vähemalt mõõduka raskusega peavalupäevade keskmises arvus 12-nädalase raviperioodi jooksul võrreldes ravieelsete näitajatega. Peamised teised tulemusnäitajad olid igakuiste, vähemalt mõõduka raskusega peavalupäevade arvu vähenemine vähemalt 50% võrreldes ravieelsete näitajatega (50% ravivastuse määr), keskmine muutus HIT-6 küsimustiku skooris (patsiendi teadete põhjal) võrreldes ravieelsete näitajatega ja muutus ägeda peavalu vastaste ravimite igakuiste kasutuspäevade keskmises arvus võrreldes ravieelsete näitajatega. Peamiste tulemusnäitajate osas andsid fremanezumabi mõlemad raviskeemid (nii üks kord kuus kui ka

üks kord kvartalis) ravieelsete näitajatega võrreldes statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral paremaid tulemusi kui platseebo (vt tabel 3). Lisaks algas ravitoime mõnel juhul juba esimesest kuust ning kestis kogu raviperioodi vältel (vt joonis 2).

Joonis 2. Keskmise muutus igakuiste, vähemalt mõõduka raskusega peavalupäevade keskmises arvus võrreldes ravieelsete näitajatega (uuringu 2 andmeil)



Ravieelne keskmine (vähemalt mõõduka tugevusega peavalupäevade keskmine arv kuus): platseebo: 13,3; AJOVY üks kord kvartalis: 13,2; AJOVY üks kord kuus: 12,8.

Tabel 3. Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad kroonilise migreeni uuringus (uuringu 2)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Platseebo (n = 371)	Fremanezumab 675 mg üks kord kvartalis (n = 375)	Fremanezumab 225 mg kuus; algannus 675 mg (n = 375)
MHD			
Keskmine muutus ^a	-2,5 (-3,06; -1,85)	-4,3 (-4,87; -3,66)	-4,6 (-5,16; -3,97)
(95% CI)	-	-1,8 (-2,45; -1,13)	-2,1 (-2,77; -1,46)
TD (95% CI) ^b	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
Ravieelne (SD)			
<i>P</i> -väärtus (vs. platseebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
MMD			
Keskmine muutus ^a	-3,2 (-3,86; -2,47)	-4,9 (-5,59; -4,20)	-5,0 (-5,70; -4,33)
(95% CI)	-	-1,7 (-2,44; -0,92)	-1,9 (-2,61; -1,09)
TD (95% CI) ^b	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
Ravieelne (SD)			
<i>P</i> -väärtus (vs. platseebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
50% ravivastuse määr			
MHD			
Osakaal [%]	18,1%	37,6%	40,8%
<i>P</i> -väärtus (vs. platseebo)	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
75% ravivastuse määr			
MHD			
Osakaal [%]	7,0%	14,7%	15,2%
<i>P</i> -väärtus (vs. platseebo)	-	<i>p</i> = 0,0008	<i>p</i> = 0,0003

HIT-6 kokku Keskmine muutus ^a (95% CI) Ravieelne (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> -väärtus (vs. platseebo) ^a	-	<i>p</i> = 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
MAHMD Keskmine muutus ^a (95% CI) TD (95% CI) ^b Ravieelne (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> -väärtus (vs. platseebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

CI = usaldusvahemik; HIT-6 = peavalu mõju hindamise test (*Headache Impact Test*); MAHMD = ägeda peavalu vastaste ravimite võtmispäevade arv kuus; MHD = vähemalt mõõduka raskusega peavalupäevade arv kuus; MMD = migreenipäevade arv kuus; SD = standardhälve; TD = ravierinevus

^a Kõigi tulemusnäitajate keskmised muutused ja usaldusvahemikud põhinevad ANCOVA mudelil, mis hõlmas ravi, sugu, piirkonda ja ravieelset ennetava ravi kasutamist (jah/ei) kui fikseeritud väärtuseid ning vastavaid ravieelseid näitajaid ja aega (aastates) migreeni esmakordsest tekkest kui ühismuutujaid.

^b Ravierinevus põhineb MMRM analüüsil, mis hõlmas ravi, sugu, piirkonda ja ravieelset ennetava ravi kasutamist (jah/ei), kuud ja ravikuud kui fikseeritud väärtuseid ning vastavaid ravieelseid näitajaid ja aega (aastates) migreeni esmakordsest tekkest kui ühismuutujaid.

Patsientidel, kes kasutasid samaaegselt üht muud ennetavat migreeniravimit, oli ravierinevus igakuiste, vähemalt mõõduka raskusega peavalupäevade arvus üks kord kvartalis manustatud 675 mg fremanezumabi ja platseebo vahel -1,3 päeva (95% CI: -2,66; -0,03) ning 675 mg algannusega ja seejärel üks kord kuus manustatud 225 mg fremanezumabi ja platseebo vahel -2,0 päeva (95% CI: -3,27; -0,67).

Patsientidel, kes olid eelnevalt kasutanud topiramaati, oli ravierinevus igakuiste, vähemalt mõõduka raskusega peavalupäevade arvus üks kord kvartalis manustatud 675 mg fremanezumabi ja platseebo vahel -2,7 päeva (95% CI: -3,88; -1,51) ning 675 mg algannusega ja seejärel üks kord kuus manustatud 225 mg fremanezumabi ja platseebo vahel -2,9 päeva (95% CI: -4,10; -1,78). Patsientidel, kes olid eelnevalt kasutanud ravimit onabotuliintoksiin A, oli ravierinevus igakuiste, vähemalt mõõduka raskusega peavalupäevade arvus üks kord kvartalis manustatud 675 mg fremanezumabi ja platseebo vahel -1,3 päeva (95% CI: -3,01; -0,37) ning 675 mg algannusega ja seejärel üks kord kuus manustatud 225 mg fremanezumabi ja platseebo vahel -2,0 päeva (95% CI: -3,84; -0,22).

Ligikaudu 52% uuringus osalenud patsientidest esines ägeda peavalu vastaste ravimite liigtarbimine. Neil patsientidel oli täheldatud ravierinevus igakuiste, vähemalt mõõduka raskusega peavalupäevade arvu vähenemises üks kord kvartalis manustatud 675 mg fremanezumabi ja platseebo vahel -2,2 päeva (95% CI: -3,14; -1,22) ning 675 mg algannusega ja seejärel üks kord kuus manustatud 225 mg fremanezumabi ja platseebo vahel -2,7 päeva (95% CI: -3,71; -1,78).

Pikaajaline uuring (uuring 3)

Kõigil pikaajalises uuringus (uuring 3) osalenud episoodilise ja kroonilise migreeniga patsientidel, kellele manustati fremanezumabi annuses 225 mg üks kord kuus või 675 mg üks kord kvartalis, püsis ravitoime veel kuni 12 kuud. 79% patsientidest osales uuringus 3 kuni 12-kuulise raviperioodi lõpuni; võrreldes uuringu 1 ja uuringu 2 ravieelsete näitajatega täheldati mõlema raviskeemi koondandmeil 15 kuu möödumisel igakuiste migreenipäevade arvu vähenemist 6,6 päeva võrra. 61% uuringu 3 lõpetanud patsientidest saavutas 50% ravivastuse viimasel uuringukuul. 15-kuulise kombineeritud ravi perioodil ohutussignaale ei täheldatud.

Püsi- ja juhutegurid

Fremanezumabi efektiivsust ja ohutust tõestati sõltumata vanusest, soost, rassist, samaaegselt manustatavate ennetavate ravimite (beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid /

bensotsüklohepteen, antidepressandid, krambivastased ravimid) kasutamisest, topiramaadi või onabotuliintoksiin A kasutamise anamneesist või ägeda peavalu vastaste ravimite liigkasutamisest. Fremanezumabi kasutamise kohta ≥ 65 -aastastel patsientidel (2% patsientidest) on andmed piiratud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada AJOVY'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta migreene ennetavas ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 225 mg ja 675 mg fremanezumabi ühekordset subkutaanset manustamist tervetele uuringus osalejatele oli mediaanaeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni (t_{max}) 5...7 päeva. Fremanezumabi absoluutne biosaadavus pärast 225 mg ja 900 mg annuste subkutaanset manustamist tervetele uuringus osalejatele oli 55% (\pm SD 23%) kuni 66% (\pm SD 26%). Proportsionaalsust annusega täheldati populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil annusevahemikus 225...675 mg. Püskontsentratsioon saavutati ligikaudu 168 päeva (ligikaudu 6 kuud) pärast raviskeeme 225 mg üks kord kuus või 675 mg üks kord kvartalis. Raviskeemidel 225 mg üks kord kuus ja 675 mg üks kord kvartalis põhinev kumulatsioonikoefitsiendi mediaan on vastavalt ligikaudu 2,4 ja 1,2.

Jaotumine

Eeldades, et patsiendipopulatsiooni korral kehtib mudelipõhine hinnanguline 66% (\pm SD 26%) biosaadavus, oli jaotusruumala pärast fremanezumabi 225 mg, 675 mg ja 900 mg annuse subkutaanset manustamist tüüpilise patsiendi puhul 3,6 l (35,1% CV).

Biotransformatsioon

Sarnaselt muude monoklonaalsete antikehadega võib eeldada, et fremanezumab lagundatakse ensümaatilise proteolüüsi käigus väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Eeldades, et patsiendipopulatsiooni puhul kehtib mudelipõhine hinnanguline 66% (\pm SD 26%) biosaadavus, oli tsentraalne kliirens pärast fremanezumabi 225 mg, 675 mg ja 900 mg annuse subkutaanset manustamist tüüpilisel patsiendil 0,09 l ööpäevas (23,4% CV). Moodustunud väikesed peptiidid ja aminohapped võidakse organismis uuesti valkude *de novo* sünteesimisprotsessi lülitada või need erituvad neerude kaudu. Fremanezumabi hinnanguline poolväärtusaeg on 30 päeva.

Patsientide erirühmad

2546 uuringus osaleja andmetega tehti populatsiooni farmakokineetika analüüs, kus võrreldi vanust, rassi, sugu ja kehakaalu. Väikseima kehakaalu kvartiilis (43,5...60,5 kg) on ekspositsioon eeldatavalt ligikaudu kaks korda suurem kui suurima kehakaalu kvartiilis (84,4...131,8 kg). Samas, episoodilise ja kroonilise migreeniga patsientidel tehtud ekspositsiooni/ravivastuse analüüsi põhjal ei täheldatud kehakaalu mõju kliinilisele efektiivsusele. Fremanezumabi annuse kohandamine ei ole vajalik. Uuringus osalejatel kehakaaluga > 132 kg ekspositsiooni ja efektiivsuse kohta andmed puuduvad.

Neeru- või maksakahjustus

Kuna teadaolevail andmeil ei eritu monoklonaalsed antikehad neerude kaudu ega metaboliseeru maksas, ei mõjuta neeru- ega maksakahjustus tõenäoliselt fremanezumabi farmakokineetikat. Raske neerukahjustusega (eGRF < 30 ml/min/1,73 m²) patsiente ei ole uuritud. AJOVY kliiniliste uuringute koondandmete põhjal tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei täheldatud kerge kuni mõõduka neerukahjustusega või maksakahjustusega patsientide ja normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientide võrdlemisel erinevusi fremanezumabi farmakokineetikas (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kuna fremanezumab on monoklonaalne antikeha, ei ole genotoksilisuse ega kartsinogeensuse uuringuid tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Sahharoos
Edeethape (EDTA)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C)

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel (süstlid) välispakendis, valguse eest kaitstult.

AJOVY't võib hoida külmkapist väljas (temperatuuril kuni 25 °C) kuni 24 tundi. Kui AJOVY pole olnud külmkapis kauem kui 24 tundi, tuleb ravim hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,5 ml lahust 2,25 ml I tüüpi klaasist süstlis, millel on kolb (bromobutüülkummist) ja nõel.

Pakendis on 1 või 3 süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutusjuhend

Pakendi infolehe lõpus toodud üksikasjalikku kasutusjuhendit tuleb hoolikalt ja täpselt järgida.

Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

AJOVY lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi.

AJOVY lahust ei tohi kasutada, kui see on külmunud.

Süstlit ei tohi loksutada.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1358/001
EU/1/19/1358/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

CELLTRION Inc.
20 Academy -ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Korea Vabariik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AJOVY 225 mg süstelahus süstlis
fremanezumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 225 mg fremanezumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, edeethape (EDTA), polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel sisaldab 1,5 ml lahust

3 süstlit, millest iga sisaldab 1,5 ml lahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

AVA SIIT

TÕMBA SIIT

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida süstlid välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/19/1358/001 1 süstel
EU/1/19/1358/002 3 süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AJOVY

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

AJOVY 225 mg süstevedelik
fremanezumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

AJOVY 225 mg süstelahus süstlis fremanezumab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AJOVY ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AJOVY kasutamist
3. Kuidas AJOVY't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AJOVY't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on AJOVY ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on AJOVY

AJOVY on ravim, mille toimeaine fremanezumab on monoklonaalne antikeha ehk teatud tüüpi valk, mis tuvastab konkreetse sihtmärgi organismis ja kinnitub selle külge.

Kuidas AJOVY toimib

Migreeni korral on oluline osa organismis sisalduval ainel, mida nimetatakse kaltsitoniini geeniga seotud peptiidiks (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP). Fremanezumab kinnitub CGRP-le ja takistab selle toimimist. CGRP aktiivsuse vähenemine vähendab migreenihooge.

Milleks AJOVY't kasutatakse

AJOVY't kasutatakse migreeni ennetamiseks täiskasvanutel, kellel on iga kuu vähemalt 4 migreenipäeva.

AJOVY kasutamisest saadav kasu

AJOVY vähendab migreenihoogude esinemissagedust ja peavalupäevade arvu. Lisaks vähendab see ravim migreeniga seotud töövõimetust ning vähendab vajadust migreenihoogude ravimiseks kasutatavate ravimite järele.

2. Mida on vaja teada enne AJOVY kasutamist

Ärge kasutage AJOVY't

Ärge kasutage seda ravimit, kui olete fremanezumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil tekivad pärast AJOVY süstimist allergilise reaktsiooni mis tahes sümptomid, nt hingamisraskused, huulte ja keele turse või raske lööve.

Enne selle ravimi kasutamist teatage oma arstile, kui teil on või on olnud kardiovaskulaarseid haiguseid (probleemid südame või veresoontega), kuna teatud kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel ei ole AJOVY't uuritud.

Lapsed ja noorukid

AJOVY't ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna selles vanuserühmas ei ole seda ravimit uuritud.

Muud ravimid ja AJOVY

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Raseduse ajal on soovitatav AJOVY kasutamist vältida, sest selle ravimi toime rasedatele ei ole teada.

Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Otsuse, kas kasutada AJOVY't raseduse ajal või mitte, peate võtma vastu koos oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta see ravim autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

AJOVY sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas AJOVY't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

AJOVY't süstitakse naha alla (subkutaanne süste). Teie arst või meditsiiniõde segitab teile või teie hooldajale, kuidas süstet teha. Ärge süstige AJOVY't enne, kui teie arst või meditsiiniõde on teid või teie hooldajat õpetanud seda tegema.

Enne AJOVY kasutamist lugege hoolikalt süstli kasutusjuhendit.

Kui palju ja millal süstida

Teie arst peab teiega nõu ja valib teile kõige sobivama raviskeemi. Valida saab kahe soovitatava raviskeemi vahel:

- üks süste (225 mg) üks kord kuus või
- kolm süstet (675 mg) üks kord iga kolme kuu järel (üks kord kvartalis)

Kui teie annus on 675 mg, tehke üksteise järel kolm 225 mg süstet, igaüks erinevasse kohta.

Vältimaks annuse vahelejätmist või liiga vara manustamist pärast viimast annust kasutage meelepead, nt märkige järgmise annuse kuupäev kalendrisse või päevikusse.

Kui te kasutate AJOVY't rohkem kui ette nähtud

Teatage oma arstile, kui olete kasutanud AJOVY't rohkem kui ette nähtud.

Kui te unustate AJOVY't kasutada või kui annus jääb vahele

AJOVY vahelejäädud annus tuleb süstida niipea kui võimalik. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui te ei ole kindel, millal AJOVY't süstida, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Süstekoha ümber võivad tekkida järgmised kerged kuni mõõdukad lühikest aega kestvad nahareaktsioonid.

Väga sage (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st)

Valu, kõvastumine või punetus süstekohas

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

Sügelus süstekohas

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

Lööve süstekohas

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas AJOVY't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud süstli etiketil ja välispakendil pärast märget „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Ravimi kaitsmiseks valguse eest hoidke süstlit välispakendis.

Selle ravimi võib külmkapist välja võtta ja seda võib hoida kuni 24-tunnise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C. Kui ravim ei ole olnud külmkapis kauem kui 24 tundi, tuleb see hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et välispakend on avatud, süstel on kahjustatud või ravim on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi.

Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AJOVY sisaldab

- Toimeaine on fremanezumab.
Üks süstel sisaldab 225 mg fremanezumabi.
- Teised koostisosad (abiained) on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, edeethape (EDTA), polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas AJOVY välja näeb ja pakendi sisu

AJOVY on süstelahus (süstevedelik) fikseeritud süstenõelaga süstlis, mis on pakitud blisterpakendisse. AJOVY on selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Üks süstel sisaldab 1,5 ml lahust.

AJOVY tarnitakse pakendites, milles on 1 või 3 süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Sicor Biotech
Tel: +370 5 266 02 03

България

Актавис ЕАД
Тел.: + 359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

TEVA GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 08

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

Teva Finland
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend

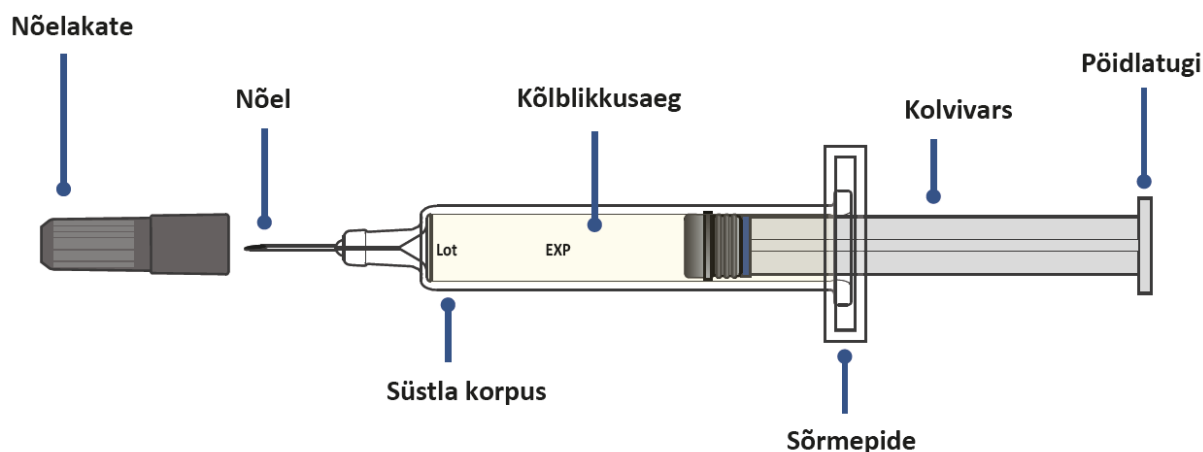
AJOVY 225 mg süstelahus süstlis fremanezumab

Enne AJOVY süstli kasutamist lugege ja järgige hoolikalt üksikasjalikku kasutusjuhendit.

Oluline teave!

- AJOVY süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Üks AJOVY süstel sisaldab 225 mg fremanezumabi. Olenevalt annusest peate kasutama ühte süstlit või kolme süstlit.
- AJOVY't süstitakse naha alla (subkutaanne süste). Endale võite süsti teha alles siis, kui arst või meditsiiniõde on teid juhendanud seda tegema.
- Ravimiga tutvumiseks lugege hoolikalt AJOVY pakendi infolehte.
- **Ärge** mingil juhul kolbi tagasi tõmmake, kuna see võib süstli purustada.
- **Ärge** raputage süstlit.
- Kui karp jääb kasutamata süstleid, **pange karp kohe külmkappi tagasi.**

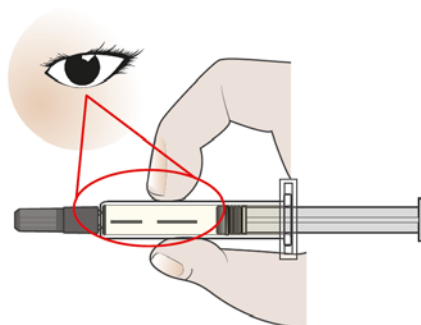
AJOVY süstli osad



1. etapp. Süstimiseks ettevalmistus

- Koguge kokku süstimiseks vajalikud vahendid:**
 - 1 või 3 AJOVY süstlit üheks või kolmeks süsteks olenevalt annusest
 - 1 alkoholis niisutatud lapike süste kohta
 - 1 marlilapike või vatitups süste kohta
 - 1 teravate jätmete mahuti või torkekindel mahuti
- Asetage kokku kogutud vahendid puhtale tasasele pinnale.**
- Oodake 30 minutit ja laske AJOVY süstlil toatemperatuurini soojeneda; see vähendab süstega kaasnevat ebamugavustunnet.**
 - **Ärge** jätke süstlit otsese päikesevalguse kätte.
 - **Ärge** kasutage süstli soojendamiseks mikrolaineahju ega muud soojusallikat.
- Peske oma käed seebi ja veega ning kuivatage hoolikalt puhta käterätikuga.**
- Kontrollige AJOVY süstlit.**
 - Kontrollige süstli etiketti. Veenduge, et sellele oleks kirjutatud „AJOVY“.
 - Veenduge, et süstlis olev ravim oleks selge ja värvitu kuni kergelt kollakas.
 - Te võite süstlis väikeseid õhumulle märgata. See on normaalne.
 - **Ärge** kasutage süstlit, kui märkate järgmist:
 - süstel näib olevat kahjustatud;
 - kõlblikkusaeg on möödas;

- ravim on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi.



f) Valige süstekoht.

- **Valige** süstekoht ühes järgmistest piirkondadest.
 - **Kõhu piirkond**, vältides ligikaudu 5 cm ala naba ümbruses
 - **Reite esikül**, ligikaudu 5 cm ülespool põlve ja 5 cm allpool kubemepiirkonda
 - **Õlavarre tagakül**, ülemises tagumises lihavas piirkonnas
- Kui peate süstima mitu korda, võite süstida samasse piirkonda või erinevatesse kohtadesse (kõht, reis, õlavars), kuid täpselt samasse kohta süstimist tuleb vältida.



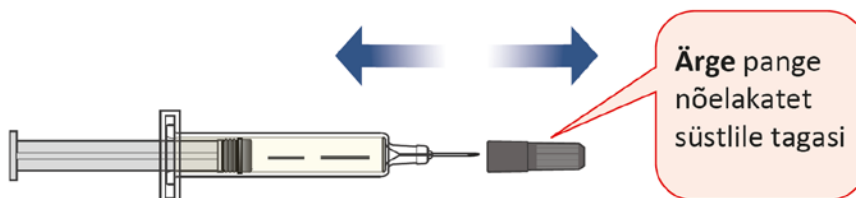
g) Puhastage süstekoht.

- Puhastage süstekoht uue alkoholis niisutatud lapikesega.
- Laske nahal enne süstimist umbes 10 sekundit kuivada.
- **Ärge** süstige AJOVY't piirkondadesse, kus nahk on valulik, punane, kuumav, verevalumitega, kõvastunud, tätoveritud või kus on armid või venitusarmid.

2. etapp. Süstimine

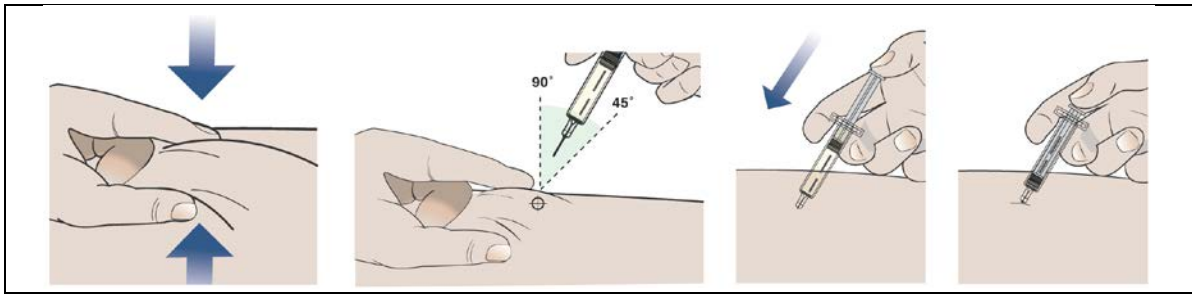
a) Tõmmake nõelakate otse ära ja visake see minema.

- Vigastuste ja nakkuste vältimiseks **ei tohi** nõelakatet süstlile tagasi panna.
- **Ärge** puudutage nõela.



b) Süstimisel järgige alltoodud 4 etappi.

1. Pigistage puhastatud nahk vähemalt 2,5 cm ulatuses õrnalt volti.	2. Viige nõel nahavolti 45...90-kraadise nurga all.	3. Suruge kolbi aeglaselt allapoole.	4. Vajutage kolb kogu ravimi süstimiseks lõpuni alla.
---	---	--------------------------------------	---



c) Tõmmake nõel nahast välja.

- Pärast kogu ravimi süstimist tõmmake nõel otse välja.
- Vigastuste ja nakkuste vältimiseks **ei tohi** nõelakatet süstlile tagasi panna.



d) Suruge kergelt süstekohale.

- Võtke puhas kuiv vatitups või marlilapike ja vajutage see mõneks sekundiks õrnalt süstekohale.
- Süstekohta **ei tohi** hõõruda ja süstlit ei tohi uuesti kasutada.

3. etapp. Süstli kasutuselt kõrvaldamine

a) Kasutatud süstel kõrvaldage viivitamatult.

- Pange kasutatud süstlid (koos nende küljes olevate nõeltega) kohe pärast kasutamist teravate jäätmete mahutisse.
- **Ärge** visake lahtiseid nõelu, süstlaid ega süstleid olmejäätmete hulka.
- **Ärge** taaskasutage teravate jäätmete mahutit.

b) Küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, kuidas mahutit hävitada.

Kui teie annus on 675 mg, siis korrake täisannuse süstimiseks etappe 1 e) kuni 3 a) teise ja kolmanda süstliga.