

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AJOVY 225 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén voorgevulde spuit bevat 225 mg fremanezumab.

Fremanezumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat geproduceerd is in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen) met behulp van recombinant-DNA-technieken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

Heldere tot opaalachtige, kleurloze tot enigszins gele oplossing met een pH van 5,5 en een osmolaliteit van 300-450 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AJOVY is geïndiceerd voor de profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door een arts met ervaring in de diagnosticering en behandeling van migraine.

Dosering

Behandeling is bedoeld voor patiënten die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben op het moment dat de behandeling met fremanezumab wordt gestart.

Er zijn twee doseringsopties beschikbaar:

- 225 mg eenmaal per maand (maandelijkse dosering) of
- 675 mg eenmaal per drie maanden (driemaandelijkse dosering)

Wanneer van doseringsschema wordt gewisseld, dient de eerste dosis van het nieuwe schema te worden toegediend op de volgende geplande toedieningsdatum van het voorgaande schema.

Wanneer de behandeling met fremanezumab wordt gestart, kan gelijktijdige preventieve behandeling tegen migraine worden voortgezet als de voorschrijver dat nodig acht (zie rubriek 5.1).

Binnen 3 maanden na het starten van de behandeling moet worden vastgesteld of de behandeling voordeel oplevert. Alle verdere beslissingen over het voortzetten van de behandeling dienen per individuele patiënt te worden genomen. Het wordt aanbevolen daarna regelmatig te evalueren of het nodig is de behandeling voort te zetten.

Gemiste dosis

Als een injectie met fremanezumab op de geplande dag wordt gemist, dient de toediening zo snel mogelijk te worden hervat met de geïndiceerde dosis en volgens het geïndiceerde doseringsschema. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend om een gemiste dosis in te halen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van fremanezumab bij patiënten ≥ 65 jaar. Gebaseerd op de resultaten van farmacokinetische populatieanalyse is er geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nier- of leverfunctiestoornissen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van AJOVY bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik.

AJOVY is uitsluitend bedoeld voor subcutane injectie. Het mag niet via intraveneuze of intramusculaire weg worden toegediend. AJOVY kan worden geïnjecteerd in gebieden van de buik, dij of bovenarm die niet gevoelig, rood of verhard zijn en waar geen bloedingstoringen zijn. Bij meerdere injecties moeten de injectieplaatsen worden afgewisseld.

Patiënten mogen zichzelf injecteren nadat zij instructie in subcutane zelfinjectietechniek hebben gekregen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Zie voor verdere instructies voor de toediening rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk te worden genoteerd.

Overgevoeligheid

Er zijn bij minder dan 1% van de patiënten in klinische onderzoeken overgevoeligheidsreacties op fremanezumab gemeld. Als een overgevoeligheidsreactie optreedt, dient te worden overwogen om te stoppen met de toediening van fremanezumab en dient een gepaste therapie te worden gestart.

Ernstige cardiovasculaire ziekten

Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire ziekten werden uitgesloten van klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1). Er zijn voor deze patiënten geen veiligheidsgegevens beschikbaar.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met AJOVY. Op basis van de kenmerken van fremanezumab worden geen farmacokinetische geneesmiddeleninteracties verwacht. Bovendien had gelijktijdig gebruik van behandelingen tegen acute migraine (met name analgetica, ergotaminen en triptanen) en preventieve geneesmiddelen tegen migraine tijdens de klinische onderzoeken geen invloed op de farmacokinetiek van fremanezumab.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van AJOVY bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van AJOVY te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fremanezumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is bekend dat gedurende de eerste dagen na de geboorte humaan IgG in de moedermelk wordt uitgescheiden, wat snel daarna afneemt tot lage concentraties; daarom kan een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, tijdens deze korte periode niet worden uitgesloten. Daarna kan het gebruik van fremanezumab tijdens de borstvoeding worden overwogen, alleen indien dit klinisch nodig is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij mensen. Beschikbare niet-klinische gegevens duiden niet op een effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

AJOVY heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal werden meer dan 2.500 patiënten (meer dan 1.900 patiëntjaren) in registratieonderzoeken behandeld met AJOVY. Meer dan 1.400 patiënten werden gedurende ten minste 12 maanden behandeld.

Vaak gemelde bijwerkingen waren lokale reacties op de injectieplaats (pijn [24%], induratie [17%], erytheem [16%] en pruritus [2%]).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen in klinische onderzoeken worden weergegeven per systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt aan de hand van de frequentie, met de meest voorkomende reacties als eerste. Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentiegroepen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld in het klinische ontwikkelingsprogramma voor AJOVY (tabel 1).

Tabel 1: Bijwerkingen in klinische onderzoeken

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerking
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zeer vaak	Pijn op de injectieplaats
		Induratie op de injectieplaats
		Erytheem op de injectieplaats
	Vaak	Pruritus op de injectieplaats
	Soms	Huiduitslag op de injectieplaats

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

De meest frequent waargenomen lokale reacties op de injectieplaats waren pijn, induratie en erytheem. Alle lokale reacties op de injectieplaats waren tijdelijk en hoofdzakelijk licht tot matig ernstig van aard. Pijn, induratie en erytheem werden meestal direct na de injectie waargenomen, terwijl pruritus en huiduitslag binnen een mediane periode van respectievelijk 24 en 48 uur verschenen. Alle reacties op de injectieplaats herstelden, meestal binnen enkele uren of dagen. Reacties op de injectieplaats waren over het algemeen geen reden om het gebruik van het geneesmiddel te staken.

Immunogeniciteit

In placebogecontroleerde onderzoeken ontwikkelde 0,4% van de patiënten (6 van de 1.701) die werden behandeld met fremanezumab antistoffen tegen het geneesmiddel (ADA, *anti-drug antibodies*). De antistofresponsen hadden een lage titer. Eén van deze 6 patiënten ontwikkelde neutraliserende antistoffen. Tot nu toe hebben 1.494 patiënten in het langetermijnonderzoek (Onderzoek 3) 12 maanden behandeling met fremanezumab voltooid. Bij 2% van de patiënten (38 van de 1.888) werden ADA gevonden. De ontwikkeling van ADA had geen invloed op de veiligheid en werkzaamheid van fremanezumab.

Melding van vermoedelijk bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn doses tot maximaal 2.000 mg intraveneus toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te bewaken ter controle op tekenen of symptomen van bijwerkingen en indien nodig gepaste symptomatische behandeling te geven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: **Nog niet toegewezen**. ATC-code: **Nog niet toegewezen**.

Werkingsmechanisme

Fremanezumab is een gehumaniseerd monoklonaal IgG2 Δ a/kappa-antilichaam dat is afgeleid van een muriene precursor. Fremanezumab bindt selectief aan het calcitonine-gen-gerelateerd peptide (CGRP)-ligand en zorgt zo dat beide CGRP-isovormen (α - en β -CGRP) niet meer aan de CGRP-receptor kunnen binden. Het precieze werkingsmechanisme waardoor fremanezumab migraineaanvallen voorkomt, is niet bekend, maar men denkt dat preventie van migraine wordt verkregen doordat fremanezumab het trigeminale systeem moduleert. Het is aangetoond dat CGRP-gehalten tijdens een migraineaanval significant stijgen en wanneer de hoofdpijn verdwijnt, terugkeren naar normale waarden.

Fremanezumab is zeer specifiek voor CGRP en bindt niet aan nauw verwante stoffen uit dezelfde familie (bijv. amyline, calcitonine, intermedine en adrenomedulline).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van fremanezumab werd vastgesteld in twee gerandomiseerde, 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken bij volwassen patiënten met episodische (Onderzoek 1) en chronische (Onderzoek 2) migraine. De patiënten die werden opgenomen in het onderzoek hadden een voorgeschiedenis van migraine (met en zonder aura) van ten minste 12 maanden, volgens de diagnostische criteria van de Internationale classificatie van hoofdpijnstoornissen (ICHD-III, *International Classification of Headache Disorders III*). Oudere patiënten (> 70 jaar), patiënten die op meer dan 4 dagen per maand opioïden of barbituraten gebruikten en patiënten met vooraf bestaand myocardinfarct, cerebrovasculair accident en trombo-embolische voorvallen, werden uitgesloten.

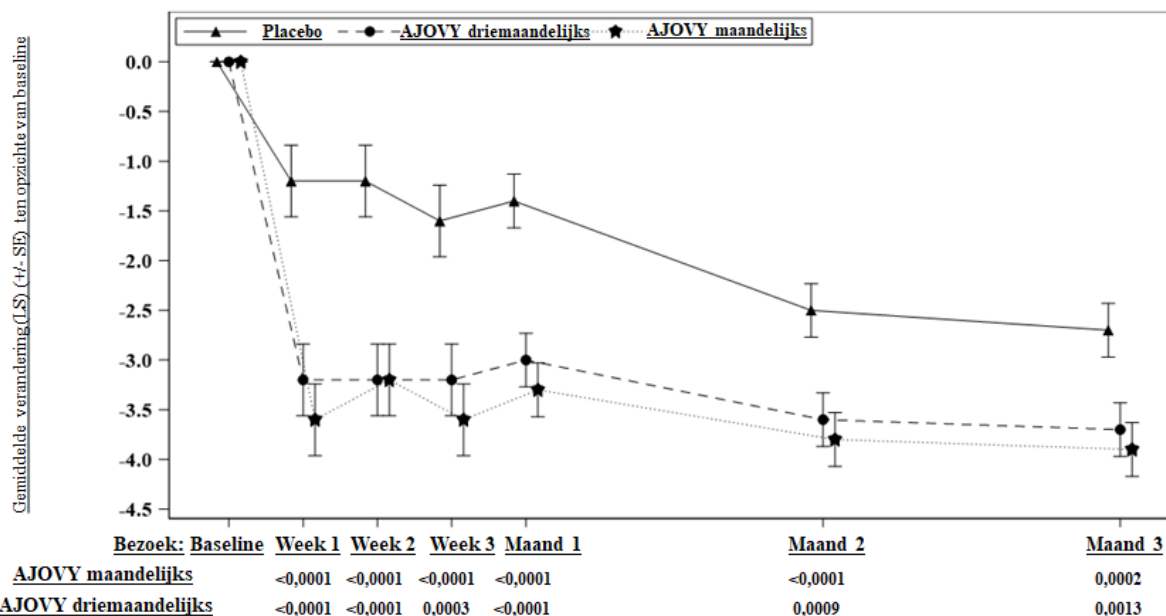
Onderzoek naar episodische migraine (Onderzoek 1)

De werkzaamheid van fremanezumab werd voor episodische migraine beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, 12 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek (Onderzoek 1). Volwassenen met een voorgeschiedenis van episodische migraine (minder dan 15 hoofdpijndagen per maand) werden in het onderzoek opgenomen. In totaal werden 875 patiënten (742 vrouwen, 133 mannen) gerandomiseerd naar één van drie groepen: 675 mg fremanezumab eenmaal per drie maanden (driemaandelijks, n=291), 225 mg fremanezumab eenmaal per maand (maandelijks, n=290), of maandelijks toediening van placebo (n=294), toegediend via subcutane injectie. De demografische gegevens en de ziektekenmerken bij baseline werden in evenwicht gebracht en waren vergelijkbaar tussen de onderzoeksgroepen. De patiënten hadden een mediane leeftijd van 42 jaar (spreiding: 18 tot 70 jaar), 85% was vrouw, en 80% was blank. De gemiddelde migraine frequentie bij baseline was ongeveer 9 migrainedagen per maand. Patiënten mochten tijdens het onderzoek behandelingen tegen acute hoofdpijn gebruiken. Een subgroep patiënten (21%) mocht ook gelijktijdig één vaak gebruikt preventief geneesmiddel gebruiken (bètablokkers, calciumkanaalblokker/benzocyclohepteen, antidepressiva, anticonvulsiva). Over het geheel genomen had 19% van de patiënten eerder topiramaat gebruikt. In totaal voltooiden 791 patiënten de dubbelblinde behandelperiode van 12 weken.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de gemiddelde verandering in het maandelijks gemiddelde aantal migrainedagen ten opzichte van baseline gedurende de behandelperiode van 12 weken. Belangrijke secundaire eindpunten waren het bereiken van een vermindering in het maandelijks aantal migrainedagen van ten minste 50% ten opzichte van baseline (50%-responderpercentage), de gemiddelde verandering in de door de patiënt gerapporteerde MIDAS-score ten opzichte van baseline, en de verandering in het maandelijks gemiddelde aantal dagen waarop geneesmiddelen tegen acute hoofdpijn werden gebruikt, ten opzichte van baseline. Zowel de

maandelijkse als de driemaandelijkse doseringsschema's van fremanezumab toonden statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering ten opzichte van baseline, vergeleken met placebo, voor de belangrijke eindpunten (zie tabel 2). Het effect trad ook al in de eerste maand op en hield gedurende de gehele behandelperiode aan (zie afbeelding 1).

Afbeelding 1: Gemiddelde verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal migrainedagen ten opzichte van baseline voor Onderzoek 1



Gemiddelde bij baseline (maandelijkse gemiddelde aantal migrainedagen): placebo: 9,1; AJOVY driemaandelijks: 9,2; AJOVY maandelijks: 8,9.

Tabel 2: Belangrijke uitkomsten voor de werkzaamheid in Onderzoek 1 bij episodische migraine

Eindpunt voor de werkzaamheid	Placebo (n=290)	Fremanezumab 675 mg driemaandelijks (n=288)	Fremanezumab 225 mg maandelijks (n=287)
MMD			
Gemiddelde verandering ^a (95%-BI)	-2,2 (-2,68; -1,71)	-3,4 (-3,94; -2,96)	-3,7 (-4,15; -3,18)
VB (95%-BI) ^b	-	-1,2 (-1,74; -0,69)	-1,4 (-1,96; -0,90)
Baseline (SD)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
<i>P</i> -waarde (vs. placebo) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
MHD			
Gemiddelde verandering ^a (95%-BI)	-1,5 (-1,88; -1,06)	-3,0 (-3,39; -2,55)	-2,9 (-3,34; -2,51)
VB (95%-BI) ^b	-	-1,5 (-1,95; -1,02)	-1,5 (-1,92; -0,99)
Baseline (SD)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
<i>P</i> -waarde (vs. placebo) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
50%-responderpercentage MMD			
Percentage [%]	27,9%	44,4%	47,7%
<i>P</i> -waarde (vs. placebo)	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
75%-responderpercentage MMD			
Percentage [%]	9,7%	18,4%	18,5%
<i>P</i> -waarde (vs. placebo)	-	<i>p</i> =0,0025	<i>p</i> =0,0023

Eindpunt voor de werkzaamheid	Placebo (n=290)	Fremanezumab 675 mg driemaandelijks (n=288)	Fremanezumab 225 mg maandelijks (n=287)
MIDAS totaal Gemiddelde verandering ^a (95%-BI) Baseline (SD)	-17,5 (-20,62; -14,47) 37,3 (27,75)	-23,0 (-26,10; -19,82) 41,7 (33,09)	-24,6 (-27,68; -21,45) 38 (33,30)
<i>P-waarde (vs. placebo)^a</i>	-	<i>p=0,0023</i>	<i>p<0,0001</i>
MAHMD Gemiddelde verandering ^a (95%-BI) VB (95%-BI) ^b Baseline (SD)	-1,6 (-2,04; -1,20) - 7,7 (3,60)	-2,9 (-3,34; -2,48) -1,3 (-1,73; -0,78) 7,7 (3,70)	-3,0 (-3,41; -2,56) -1,3 (-1,81; -0,86) 7,7 (3,37)
<i>P-waarde (vs. placebo)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>

BI = betrouwbaarheidsinterval; MAHMD = maandelijks acute-hoofdpijn-medicatie-dagen; MHD = maandelijks hoofdpijndagen van ten minste matige ernst; MIDAS = *Migraine Disability Assessment* (beoordeling van invaliditeit door migraine); MMD = maandelijks migrainedagen; SD = standaarddeviatie; VB = verschil tussen behandelingen

^a De gemiddelde verandering en BI's zijn voor alle eindpunten gebaseerd op het ANCOVA-model, waarbij behandeling, geslacht, regio, en gebruik van preventieve geneesmiddelen bij baseline (ja/nee) als vaste effecten werden gerekend, en de bijbehorende waarde bij baseline en het aantal jaren sinds het ontstaan van migraine als covariaten.

^b Het verschil tussen behandelingen is gebaseerd op de MMRM-analyse, waarbij behandeling, geslacht, regio, gebruik van preventieve geneesmiddelen bij baseline (ja/nee), maand, en behandelmaand als vaste effecten werden gerekend, en de bijbehorende waarde bij baseline en het aantal jaren sinds het ontstaan van migraine als covariaten.

Bij patiënten die gelijktijdig een ander preventief geneesmiddel tegen migraine gebruikten, bedroeg het waargenomen verschil tussen behandelingen voor de vermindering van maandelijks migrainedagen (MMD) voor fremanezumab 675 mg driemaandelijks en placebo -1,8 dagen (95%-BI: -2,95; -0,55) en voor fremanezumab 225 mg maandelijks en placebo -2,0 dagen (95%-BI: -3,21; -0,86).

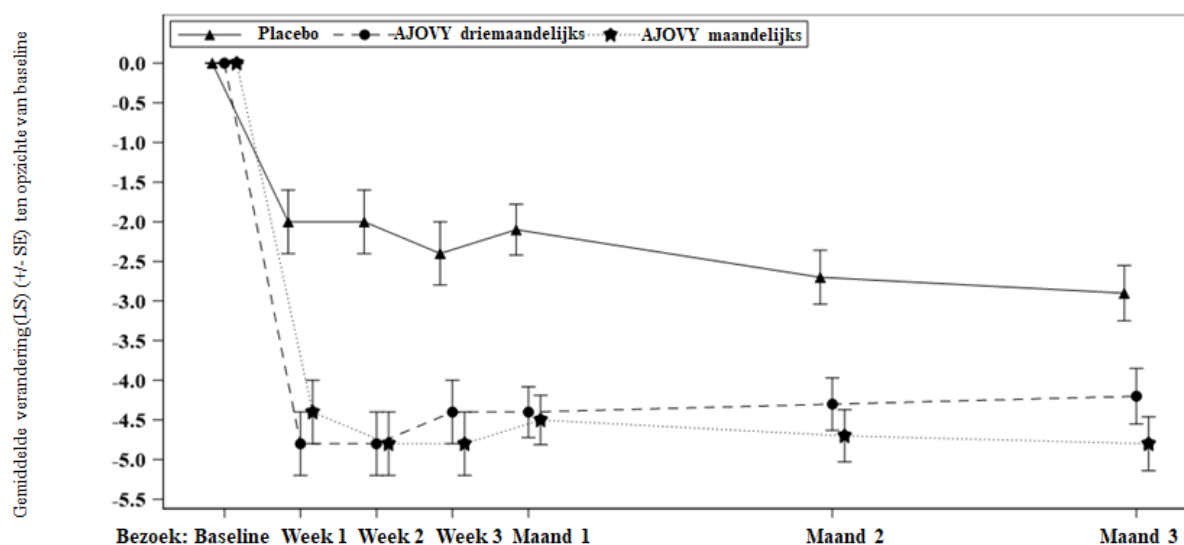
Bij patiënten die eerder topiramaat hadden gebruikt, bedroeg het waargenomen verschil tussen behandelingen voor de vermindering van maandelijks migrainedagen (MMD) voor fremanezumab 675 mg driemaandelijks en placebo -2,3 dagen (95%-BI: -3,64; -1,00) en voor fremanezumab 225 mg maandelijks en placebo -2,4 dagen (95%-BI: -3,61; -1,13).

Onderzoek naar chronische migraine (Onderzoek 2)

Fremanezumab werd voor chronische migraine beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, 12 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek (Onderzoek 2). De onderzoekspopulatie bestond uit volwassenen met een voorgeschiedenis van chronische migraine (15 of meer hoofdpijndagen per maand). In totaal werden 1.130 patiënten (991 vrouwen, 139 mannen) gerandomiseerd naar één van drie groepen: een startdosis van 675 mg fremanezumab gevolgd door 225 mg fremanezumab eenmaal per maand (maandelijks, n=379), 675 mg fremanezumab eenmaal per drie maanden (driemaandelijks, n=376), of maandelijks toediening van placebo (n=375), toegediend via subcutane injectie. De demografische gegevens en de ziektekenmerken bij baseline werden in evenwicht gebracht en waren vergelijkbaar tussen de onderzoeksgroepen. De patiënten hadden een mediane leeftijd van 41 jaar (spreiding: 18 tot 70 jaar), 88% was vrouw, en 79% was blank. De gemiddelde hoofdpijnfrequentie bij baseline was ongeveer 21 hoofdpijndagen per maand (waarvan 13 hoofdpijndagen ten minste van matige ernst waren). Patiënten mochten tijdens het onderzoek behandelingen tegen acute hoofdpijn gebruiken. Een subgroep patiënten (21%) mocht ook gelijktijdig één vaak gebruikt preventief geneesmiddel gebruiken (bètablokkers, calciumkanaalblokker/benzocyclohepten, antidepressiva, anticonvulsiva). Over het geheel genomen had 30% van de patiënten eerder topiramaat en 15% onabotulinetoxine A gebruikt. In totaal voltooiden 1.034 patiënten de 12 weken durende, dubbelblinde behandelperiode.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de gemiddelde verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal hoofdpijndagen van ten minste matige ernst ten opzichte van baseline, gedurende de behandelperiode van 12 weken. Belangrijke secundaire eindpunten waren het bereiken van een vermindering in het maandelijkse aantal hoofdpijndagen van ten minste matige ernst, van ten minste 50% ten opzichte van baseline (50%-responderpercentage), de gemiddelde verandering in de door de patiënt gerapporteerde HIT-6-score ten opzichte van baseline, en de verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal dagen waarop een geneesmiddel tegen acute hoofdpijn werd gebruikt, ten opzichte van baseline. Zowel de maandelijkse als de driemaandelijke doseringsschema's van fremanezumab toonden statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering ten opzichte van baseline, vergeleken met placebo, voor de belangrijke eindpunten (zie tabel 3). Het effect trad ook al in de eerste maand op en hield gedurende de gehele behandelperiode aan (zie afbeelding 2).

Afbeelding 2: Gemiddelde verandering in het maandelijkse gemiddelde aantal hoofdpijndagen van ten minste matige ernst ten opzichte van baseline voor Onderzoek 2



AJOVY maandelijks <0,0001 <0,0001 <0,0001 <0,0001 <0,0001 <0,0001 0,0001
AJOVY driemaandelijks <0,0001 <0,0001 <0,0001 <0,0001 <0,0001 <0,0001 0,0007
Gemiddelde bij baseline (maandelijkse gemiddelde aantal hoofdpijndagen van ten minste matige ernst): placebo: 13,3; AJOVY driemaandelijks: 13,2; AJOVY maandelijks: 12,8.

Tabel 3: Belangrijke uitkomsten voor de werkzaamheid in Onderzoek 2 bij chronische migraine

Eindpunt voor de werkzaamheid	Placebo (n=371)	Fremanezumab 675 mg driemaandelijks (n=375)	Fremanezumab 225 mg maandelijks met een startdosis van 675 mg (n=375)
MHD			
Gemiddelde verandering ^a (95%-BI)	-2,5 (-3,06; -1,85)	-4,3 (-4,87; -3,66)	-4,6 (-5,16; -3,97)
VB (95%-BI) ^b	-	-1,8 (-2,45; -1,13)	-2,1 (-2,77; -1,46)
Baseline (SD)	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
<i>P</i> -waarde (vs. placebo) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
MMD			
Gemiddelde verandering ^a (95%-BI)	-3,2 (-3,86; -2,47)	-4,9 (-5,59; -4,20)	-5,0 (-5,70; -4,33)
VB (95%-BI) ^b	-	-1,7 (-2,44; -0,92)	-1,9 (-2,61; -1,09)
Baseline (SD)	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
<i>P</i> -waarde (vs. placebo) ^a	-	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

Eindpunt voor de werkzaamheid	Placebo (n=371)	Fremanezumab 675 mg driemaandelijks (n=375)	Fremanezumab 225 mg maandelijks met een startdosis van 675 mg (n=375)
50%- responderpercentage MHD			
Percentage [%]	18,1%	37,6%	40,8%
<i>P-waarde (vs. placebo)</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
75%- responderpercentage MHD			
Percentage [%]	7,0%	14,7%	15,2%
<i>P-waarde (vs. placebo)</i>	-	<i>p=0,0008</i>	<i>p=0,0003</i>
HIT-6-totaal			
Gemiddelde verandering ^a (95%-BI)	-4,5 (-5,38; -3,60)	-6,4 (-7,31; -5,52)	-6,7 (-7,71; -5,97)
Baseline (SD)	64,1 (4,79)	64,3 (4,75)	64,6 (4,43)
<i>P-waarde (vs. placebo)^a</i>	-	<i>p=0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>
MAHMD			
Gemiddelde verandering ^a (95%-BI)	-1,9 (-2,48; -1,28)	-3,7 (-4,25; -3,06)	-4,2 (-4,79; -3,61)
VB (95%-BI) ^b	-	-1,7 (-2,40; -1,09)	-2,3 (-2,95; -1,64)
Baseline (SD)	13,0 (6,89)	13,1 (6,79)	13,1 (7,22)
<i>P-waarde (vs. placebo)^a</i>	-	<i>p<0,0001</i>	<i>p<0,0001</i>

BI = betrouwbaarheidsinterval; HIT-6 = hoofdpijn-impact-test; MAHMD = maandelijks acute-hoofdpijn-medicatie-dagen; MHD = maandelijks hoofdpijndagen van ten minste matige ernst; MMD = maandelijks migrainedagen; SD = standaarddeviatie; VB = verschil tussen behandelingen

^a De gemiddelde verandering en BI's zijn voor alle eindpunten gebaseerd op het ANCOVA-model, waarbij behandeling, geslacht, regio, en gebruik van preventieve geneesmiddelen bij baseline (ja/nee) als vaste effecten werden gerekend, en de bijbehorende waarde bij baseline en het aantal jaren sinds het ontstaan van migraine als covariaten.

^b Het verschil in behandelingen is gebaseerd op de MMRM-analyse, waarbij behandeling, geslacht, regio, gebruik van preventieve geneesmiddelen bij baseline (ja/nee), maand, en behandelmaand als vaste effecten werden gerekend, en de bijbehorende waarde bij baseline en het aantal jaren sinds het ontstaan van migraine als covariaten.

Bij patiënten die gelijktijdig een ander preventief geneesmiddel tegen migraine gebruikten, bedroeg het waargenomen verschil tussen behandelingen voor de vermindering van maandelijks hoofdpijndagen (MHD) van ten minste matige ernst voor fremanezumab 675 mg driemaandelijks en placebo -1,3 dagen (95%-BI: -2,66; 0,03) en voor fremanezumab 225 mg maandelijks met een startdosis van 675 mg en placebo -2,0 dagen (95%-BI: -3,27; -0,67).

Bij patiënten die eerder topiramaat hadden gebruikt, bedroeg het waargenomen verschil tussen behandelingen voor de vermindering van maandelijks hoofdpijndagen (MHD) van ten minste matige ernst voor fremanezumab 675 mg driemaandelijks en placebo -2,7 dagen (95%-BI: -3,88; -1,51) en voor fremanezumab 225 mg maandelijks met een startdosis van 675 mg en placebo -2,9 dagen (95%-BI: -4,10; -1,78). Bij patiënten die eerder onabotulinetoxine A hadden gebruikt, bedroeg het waargenomen verschil tussen behandelingen voor de vermindering van maandelijks hoofdpijndagen (MHD) van ten minste matige ernst voor fremanezumab 675 mg driemaandelijks en placebo -1,3 dagen (95%-BI: -3,01; -0,37) en voor fremanezumab 225 mg maandelijks met een startdosis van 675 mg en placebo -2,0 dagen (95%-BI: -3,84; -0,22).

Ongeveer 52% van de patiënten in het onderzoek gebruikte een overmatige hoeveelheid medicijnen tegen acute hoofdpijn. Het waargenomen verschil tussen behandelingen voor de vermindering van maandelijks hoofdpijndagen (MHD) van ten minste matige ernst voor fremanezumab 675 mg

driemaandelijks en placebo bij deze patiënten bedroeg -2,2 dagen (95%-BI: -3,14; -1,22) en voor fremanezumab 225 mg maandelijks met een startdosis van 675 mg en placebo -2,7 dagen (95%-BI: -3,71; -1,78).

Langetermijnonderzoek (Onderzoek 3)

Bij alle patiënten met episodische of chronische migraine hield de werkzaamheid nog eens maximaal 12 maanden aan in het langetermijnonderzoek (Onderzoek 3), waarin de patiënten 225 mg fremanezumab maandelijks of 675 mg driemaandelijks kregen. 79% van de patiënten voltooide de 12 maanden durende behandelperiode van Onderzoek 3. Wanneer de gegevens van de twee doseringsschema's werden samengevoegd, werd na 15 maanden een vermindering met 6,6 maandelijks migrainedagen waargenomen ten opzichte van de baselinewaarden van Onderzoek 1 en Onderzoek 2. 61% van de patiënten die Onderzoek 3 voltooiden, bereikte in de laatste maand van het onderzoek een 50%-respons. Er werd gedurende de gecombineerde behandelperiode van 15 maanden geen veiligheidssignaal waargenomen.

Intrinsieke en extrinsieke factoren

De werkzaamheid en veiligheid van fremanezumab werden aangetoond ongeacht leeftijd, geslacht, ras, gelijktijdig gebruik van preventieve geneesmiddelen (bètablokkers, calciumkanaalblokker/benzocyclohepten, antidepressiva, anticonvulsiva), gebruik van topiramaat of onabotulinetoxine A tegen migraine in het verleden, en overmatig gebruik van medicatie tegen acute hoofdpijn.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van fremanezumab bij patiënten \geq 65 jaar (2% van de patiënten).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met AJOVY in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van migrainehoofdpijn (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na enkelvoudige subcutane toedieningen van 225 mg en 675 mg fremanezumab was de mediane tijd tot maximumconcentraties (t_{max}) bij gezonde proefpersonen 5 tot 7 dagen. De absolute biologische beschikbaarheid van fremanezumab na subcutane toediening van 225 mg en 900 mg bij gezonde proefpersonen was 55% (\pm SD van 23%) tot 66% (\pm SD van 26%). Op basis van farmacokinetische populatieanalyse werd dosisevenredigheid waargenomen tussen 225 mg en 675 mg. Steady state werd bij doseringsschema's van 225 mg maandelijks en 675 mg driemaandelijks na ongeveer 168 dagen (ongeveer 6 maanden) bereikt. De mediane accumulatieverhouding, gebaseerd op doseringsschema's met maandelijks en driemaandelijks toediening, is respectievelijk ongeveer 2,4 en 1,2.

Distributie

Aangenomen dat de van een model afgeleide geschatte biologische beschikbaarheid van 66% (\pm SD van 26%) standhoudt voor de patiëntenpopulatie, bedroeg het distributievolume voor een typische patiënt 3,6 l (35,1% CV) na subcutane toediening van 225 mg, 675 mg en 900 mg fremanezumab.

Biotransformatie

Net als bij andere monoklonale antilichamen wordt aangenomen dat fremanezumab door enzymatische proteolyse wordt afgebroken tot korte peptiden en aminozuren.

Eliminatie

Aangenomen dat de van een model afgeleide geschatte biologische beschikbaarheid van 66% (\pm SD van 26%) standhoudt voor de patiëntenpopulatie, bedroeg de centrale klaring voor een typische patiënt 0,09 l/dag (23,4% CV) na subcutane toediening van 225 mg, 675 mg en 900 mg fremanezumab. De gevormde korte peptiden en aminozuren kunnen in het lichaam opnieuw worden gebruikt voor *de novo* synthese van eiwitten, of ze worden via de nieren uitgescheiden. Fremanezumab heeft een geschatte halfwaardetijd van 30 dagen.

Speciale patiëntgroepen

Er werd een farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd met gegevens van 2.546 proefpersonen, waarin werd gekeken naar leeftijd, ras, geslacht en gewicht. In het laagste kwartiel voor lichaamsgewicht (43,5 tot 60,5 kg) wordt een tweemaal zo hoge blootstelling verwacht als in het hoogste kwartiel voor lichaamsgewicht (84,4 tot 131,8 kg). Lichaamsgewicht had echter geen waargenomen effect op de klinische werkzaamheid, gebaseerd op de blootstelling-responsanalyses met patiënten met episodische of chronische migraine. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor fremanezumab. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de relatie tussen de blootstelling en de werkzaamheid bij proefpersonen met een lichaamsgewicht > 132 kg.

Nier- of leverfunctiestoornissen

Omdat van monoklonale antilichamen niet bekend is dat ze via de nieren uitgescheiden worden of in de lever gemetaboliseerd worden, is het niet te verwachten dat nier- en leverfunctiestoornissen invloed hebben op de farmacokinetiek van fremanezumab. Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zijn niet onderzocht. Farmacokinetische populatieanalyse van geïntegreerde gegevens van de klinische onderzoeken met AJOVY hebben geen verschil in de farmacokinetiek van fremanezumab aan het licht gebracht tussen patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis en mensen met een normale nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Aangezien fremanezumab een monoklonaal antilichaam is, is er geen onderzoek naar genotoxiciteit of carcinogeniteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
Sacharose
Dinatrium-ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA)-dihydraat
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit(en) in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

AJOVY mag maximaal 24 uur buiten de koelkast bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 25 °C. AJOVY moet worden afgevoerd wanneer het langer dan 24 uur uit de koelkast is geweest.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,5 ml oplossing in een type I-glazen spuit van 2,25 ml met een plunjerstop (broombutylrubber) en naald.

Verpakkingsgrootten van 1 of 3 voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik

De gedetailleerde instructies voor het gebruik die aan het eind van de bijsluiter worden gegeven, moeten zorgvuldig stap voor stap worden gevolgd.

De voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

AJOVY mag niet worden gebruikt als de oplossing troebel of verkleurd is of als hij deeltjes bevat.

AJOVY mag niet worden gebruikt als de oplossing bevroren is geweest.

De voorgevulde spuit mag niet worden geschud.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module

1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AJOVY 225 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
fremanezumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 225 mg fremanezumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, sacharose, dinatrium-ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA)-dihydraat, polysorbaat 80, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit met 1,5 ml oplossing

3 voorgevulde spuiten met 1,5 ml oplossing

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

HIER OPENEN

HIER OPTILLEN

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De voorgevulde spuiten in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1358/001 1 voorgevulde spuit

EU/1/19/1358/002 3 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AJOVY

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

AJOVY 225 mg injectievloeistof
fremanezumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

AJOVY 225 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit fremanezumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is AJOVY en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is AJOVY en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is AJOVY?

AJOVY is een geneesmiddel dat de werkzame stof fremanezumab bevat, een monoklonaal antilichaam. Dat is een type eiwit dat een bepaalde stof in het lichaam herkent en zich specifiek aan die stof hecht.

Hoe werkt AJOVY?

Een bepaalde stof in het lichaam, calcitonine-gen-gerelateerd peptide (CGRP), speelt een belangrijke rol bij migraine. Fremanezumab hecht zich aan CGRP en verhindert de werking ervan. Door deze vermindering in activiteit van CGRP worden de migraineaanvallen minder.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

AJOVY wordt gebruikt om migraine te voorkomen bij volwassenen die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben.

Wat zijn de voordelen van het gebruik van AJOVY?

AJOVY vermindert de frequentie van migraineaanvallen en het aantal dagen met hoofdpijn. Dit geneesmiddel verlaagt ook de invaliditeit door migraine en verkleint de behoefte aan geneesmiddelen tegen migraineaanvallen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u verschijnselen van een allergische reactie krijgt, bijvoorbeeld moeite met ademen, zwelling van de lippen en tong of ernstige huiduitslag, nadat u AJOVY heeft geïnjecteerd.

Vertel het uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt als u een hart- of vaatziekte heeft, of heeft gehad, omdat AJOVY niet is onderzocht bij patiënten met bepaalde hart- en vaatziekten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

AJOVY wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast AJOVY nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het gebruik van AJOVY moet bij voorkeur worden vermeden tijdens de zwangerschap, aangezien het niet bekend is welke effecten dit geneesmiddel heeft bij zwangere vrouwen.

Geeft u borstvoeding of bent u van plan om borstvoeding te geven? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U en uw arts moeten samen besluiten of u AJOVY gaat gebruiken in de periode dat u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel invloed heeft op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen.

AJOVY bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

AJOVY wordt gegeven als injectie onder uw huid (subcutane injectie). Uw arts of verpleegkundige zal aan u of uw verzorger uitleggen hoe de injectie moet worden gegeven. Injecteer het middel niet voordat u of uw verzorger dit met uw arts of verpleegkundige heeft geoefend.

Lees de "Instructies voor gebruik" voor de voorgevulde spuit aandachtig door voordat u dit middel gaat gebruiken.

Hoeveel en wanneer moet u injecteren?

Uw arts zal met u bespreken en beslissen wat voor u het beste doseringsschema is. Er worden twee verschillende mogelijkheden voor toediening aanbevolen:

- één injectie (225 mg) eenmaal per maand (maandelijkse dosering) of
- drie injecties (675 mg) eenmaal per 3 maanden (driemaandelijkse dosering)

Als uw dosis 675 mg bedraagt, injecteert u de drie injecties achter elkaar, elke op een andere plaats.

Gebruik een herinneringsmethode, zoals aantekeningen op de kalender of in uw agenda, om u te helpen onthouden wanneer u uw volgende dosis moet gebruiken, zodat u geen dosis mist of een dosis te snel na de vorige krijgt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel van dit middel heeft gebruikt, vertel dat dan uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis AJOVY bent vergeten, injecteer uw gemiste dosis dan zo snel mogelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Twijfelt u wanneer u AJOVY moet injecteren? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende lichte tot matig ernstige, kortdurende huidreacties rondom de injectieplaats kunnen optreden:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Pijn, verharding of roodheid op de plaats van de injectie

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Jeuk op de plaats van de injectie

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Huiduitslag op de plaats van de injectie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de spuit en op de buitenverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Dit geneesmiddel mag uit de koelkast worden genomen en gedurende een periode van maximaal 24 uur bij een temperatuur beneden 25 °C worden bewaard. Het geneesmiddel moet worden afgevoerd als het langer dan 24 uur uit de koelkast is geweest.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat iemand aan de buitenverpakking heeft gezeten, de spuit beschadigd is, het geneesmiddel troebel of verkleurd is, of het geneesmiddel deeltjes bevat.

De spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fremanezumab.
Elke voorgevulde spuit bevat 225 mg fremanezumab.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, sacharose, dinatrium-ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA)-dihydraat, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet AJOVY eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

AJOVY is een oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit met een vaste injectienaald in een blisterverpakking. AJOVY is een heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing. Elke voorgevulde spuit bevat 1,5 ml oplossing.

AJOVY is beschikbaar in verpakkingen met 1 of 3 voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten hoeven verkrijgbaar te zijn in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor gebruik

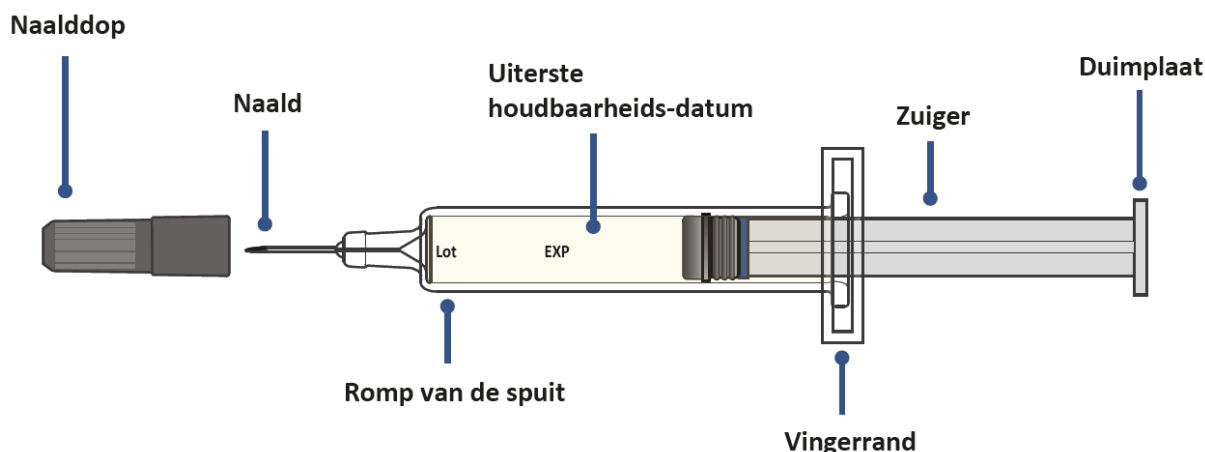
AJOVY 225 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit fremanezumab

Lees voordat u de voorgevulde spuit met AJOVY gebruikt, de stap-voor-stap instructies en volg deze zorgvuldig.

Belangrijke informatie:

- De voorgevulde spuit met AJOVY is uitsluitend voor eenmalig gebruik.
- Elke voorgevulde spuit met AJOVY bevat 225 mg fremanezumab. Afhankelijk van uw dosis moet u 1 voorgevulde spuit of 3 voorgevulde spuiten gebruiken.
- AJOVY wordt onder uw huid geïnjecteerd (subcutane injectie). U mag uzelf geen injectie toedienen voordat u dit met uw arts of verpleegkundige heeft geoefend.
- Lees de bijsluiter van AJOVY zorgvuldig om meer te weten te komen over uw geneesmiddel.
- Trek **nooit** aan de zuiger van de spuit, omdat de voorgevulde spuit hierdoor kan breken.
- Schud de voorgevulde spuit **niet**.
- **Zet de doos onmiddellijk terug in de koelkast**, als er nog ongebruikte voorgevulde spuiten in de doos zitten.

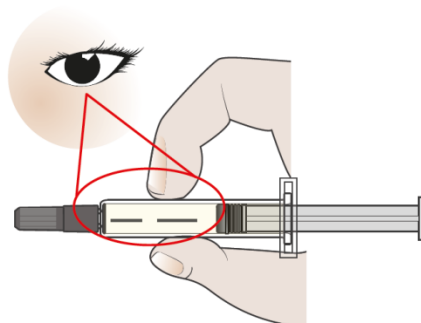
Onderdelen van de voorgevulde spuit met AJOVY



Stap 1: Klaarmaken voor een injectie

- Zoek de volgende spullen voor uw injectie bij elkaar:**
 - 1 of 3 voorgevulde spuiten met AJOVY voor 1 of 3 injecties, afhankelijk van uw dosis
 - 1 alcoholdoekje per injectie
 - 1 gaasdoekje of wattenbolletje per injectie
 - 1 container voor scherp afval of een container die niet doorboord kan worden
- Leg de spullen die u heeft verzameld op een schoon en vlak oppervlak.**
- Wacht 30 minuten om AJOVY op kamertemperatuur te laten komen, om ongemak tijdens het injecteren te verminderen.**
 - Leg de voorgevulde spuit **niet** in direct zonlicht.
 - Warm de voorgevulde spuit **niet** op in een magnetron of met een andere hittebron.
- Was uw handen** met water en zeep en maak ze goed droog met een schone handdoek.
- Bekijk uw voorgevulde spuit met AJOVY goed.**
 - Controleer het etiket op de spuit. Controleer of de naam AJOVY op het etiket staat.

- Controleer of het geneesmiddel in de spuit er helder uitziet en kleurloos tot enigszins geel is.
- U kunt kleine luchtbelletjes in de voorgevulde spuit zien. Dat is normaal.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als u een van de volgende dingen ziet:
 - De spuit zit er beschadigd uit.
 - De uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
 - Het geneesmiddel is troebel, verkleurd, of bevat deeltjes.



f) Kies het gebied waar u de injectie wilt geven.

- **Kies** een injectiegebied uit de volgende gebieden:
 - Uw **maaggebied** (buik), vermijd ongeveer 5 cm rond de navel
 - De **voorkant van uw dijen**, ongeveer 5 cm boven de knie en 5 cm onder de lies
 - De **achterkant van uw bovenarmen**, in het vlezige gebied van de boven-achterkant
- Als u meerdere injecties moet geven, kunt u dat doen in hetzelfde gebied of in een ander gebied (buik, dij, bovenarm), maar u moet zorgen dat u niet op precies dezelfde plaats injecteert.



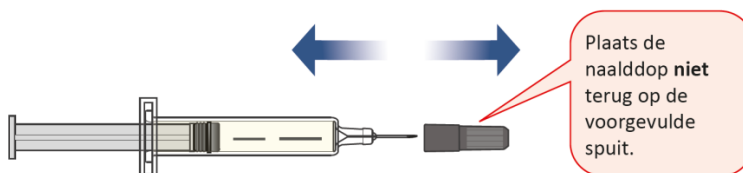
g) Maak het gebied waar u de injectie wilt geven schoon.

- Maak het gekozen injectiegebied schoon met een nieuw alcoholdoekje.
- Wacht 10 seconden om de huid te laten drogen voordat u de injectie toedient.
- Injecteer AJOVY **niet** in een gebied dat gevoelig, rood, warm, verhard of getatoeëerd is, of in blauwe plekken, littekens of zwangerschapsstrepen.

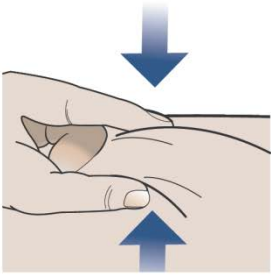
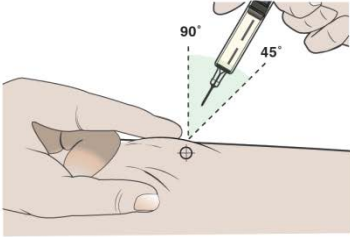
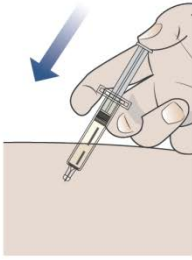

Stap 2: Hoe moet u injecteren?

a) Trek de naalddop recht van de naald en gooi hem weg.

- Plaats de naalddop **niet** terug op de voorgevulde spuit, om letsel en infectie te voorkomen.
- Raak de naald **niet** aan.

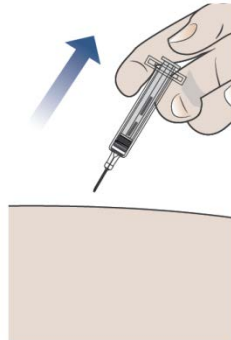


b) Injecteer door de 4 stappen hieronder te volgen.

1. Til voorzichtig minimaal 2,5 cm van de huid die u heeft schoongemaakt, omhoog door te knijpen.	2. Steek de naald in een hoek van 45° tot 90° in de vastgeklemde huid.	3. Duw de zuiger langzaam in de spuit.	4. Duw de zuiger helemaal omlaag, zo ver mogelijk, om al het geneesmiddel te injecteren.
			

c) Trek de naald terug uit uw huid.

- Nadat u al het geneesmiddel heeft geïnjecteerd, trekt u de naald recht uit uw huid.
- Plaats de naalddop **nooit** terug op de naald, om letsel en infectie te voorkomen.



d) Oefen druk uit op de plaats van de injectie.

- Gebruik een schoon, droog wattenbolletje of gaasdoekje en druk daar enkele seconden voorzichtig mee op de injectieplaats.
- Wrijf **niet** op de injectieplaats en gebruik de voorgevulde spuit **niet** nog een keer.

Stap 3: Afvoeren van de voorgevulde spuit

a) Voer uw voorgevulde spuit direct af.

- Doe uw gebruikte voorgevulde spuiten (met de naald er nog op) direct na gebruik in een container voor scherp afval.
- Gooi losse naalden, spuiten of voorgevulde spuiten **niet** in de vuilnisbak.
- Gebruik containers voor scherp afval na gebruik **niet** opnieuw.

b) Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u de container moet afvoeren.

Als uw dosis 675 mg bedraagt, herhaalt u stap 1 e) tot 3 a) met de tweede en derde voorgevulde spuit om de volledige dosis te injecteren.