

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Předplněná injekční stříkačka

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fremanezumabum 225 mg.

Předplněné pero

Jedno předplněné pero obsahuje fremanezumabum 225 mg.

Fremanezumabum je humanizovaná monoklonální protilátka vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO buňky).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až opalizující, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok s pH 5,5 a osmolalitou 300-450 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek AJOVY je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou migrény.

Dávkování

Přípravek má dvě možné varianty dávkování:

- 225 mg jednou měsíčně (měsíční dávkování) nebo
- 675 mg každé tři měsíce (čtvrtletní dávkování)

Při změně režimů dávkování má být první dávka nového režimu podána v nejbližší den, na který je naplánováno podání dávky v předchozím režimu.

Při zahájení léčby fremanezumabem je možné pokračovat v konkomitantní preventivní léčbě migrény, pokud to předepisující lékař pokládá za nezbytné (viz bod 5.1).

Přínos léčby je třeba vyhodnotit do 3 měsíců po jejím zahájení. Další rozhodnutí o případném pokračování léčby je třeba činit individuálně na základě stavu pacienta. Poté se doporučuje potřebu pokračování v léčbě pravidelně přehodnocovat.

Vynechaná dávka

Pokud je podání injekce fremanezumabu v plánovaném termínu vynecháno, dávkování v indikované dávce a režimu má být co nejdříve obnoveno. Nesmí být podána dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Údaje o použití fremanezumabu u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené. Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku AJOVY u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Přípravek AJOVY je určen pouze pro podání ve formě subkutánní injekce. Přípravek AJOVY lze podávat injekčně do břicha, stehna nebo horní části paže v místě, které není citlivé, zarudlé, nenachází se na něm podlitina ani indurace. Při podání více injekcí je nutno místa podání injekce střídat.

Pacienti si mohou aplikovat injekce sami, pokud je zdravotnický pracovník zaškolen v technice samostatného podávání subkutánních injekcí. Další pokyny k aplikaci injekce viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Závažné hypersenzitivní reakce

Anafylaktické reakce byly u fremanezumabu hlášeny vzácně (viz bod 4.8). Většina reakcí se vyskytla do 24 hodin po podání, avšak některé reakce byly opožděné. Pacienty je třeba na příznaky spojené s hypersenzitivními reakcemi upozornit. Pokud se vyskytne závažná reakce přecitlivělosti, je třeba zahájit vhodnou terapii a v léčbě fremanezumabem nepokračovat (viz bod 4.3).

Závažná kardiovaskulární onemocnění

Pacienti s určitými závažnými kardiovaskulárními onemocněními byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 5.1). Pro tyto pacienty nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie lékových interakcí přípravku AJOVY. Na základě vlastností fremanezumabu se neočekávají žádné farmakokinetické lékové interakce. Kromě toho nemělo konkomitantní používání léčivých přípravků na akutní migrénu (jmenovitě analgetik, ergotových přípravků a triptanů) a léčivých přípravků k prevenci migrény v průběhu klinických studií vliv na farmakokinetiku fremanezumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku AJOVY těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku AJOVY v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se fremanezumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Bylo zjištěno, že během prvních dnů po porodu se lidské protilátky IgG vylučují do mateřského mléka a že brzy poté se toto množství snižuje na nízkou koncentraci. Riziko pro kojené děti proto nelze v tomto krátkém období vyloučit. Po uplynutí této doby je možné podávání fremanezumabu během kojení zvážit pouze tehdy, pokud je to klinicky indikováno.

Fertilita

Údaje o vlivu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek AJOVY nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

V registračních studiích bylo léčeno přípravkem AJOVY celkem přes 2 500 pacientů (což představuje více než 1 900 pacientoroků). Více než 1 400 pacientů bylo léčeno po dobu alespoň 12 měsíců.

Často hlášenými nežádoucími účinky léčiva byly lokální reakce v místě aplikace injekce (indurace [17 %], erytém [16 %] a pruritus [2 %]).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky léčivého přípravku z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny podle klasifikace tříd orgánových systémů používané databází MedDRA. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti. Kategorie frekvencí jsou založeny na následující konvenci: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky léčiva seřazeny podle frekvence výskytu, nejčastější reakce jsou uváděny jako první.

U přípravku AJOVY byly identifikovány následující nežádoucí účinky (tabulka 1).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třídy orgánového systému dle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Méně časté	Hypersenzitivní reakce jako vyrážka, pruritus, kopřivka a otok
	Vzácné	Anafylaktická reakce
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Velmi časté	Bolest v místě aplikace injekce
		Indurace v místě aplikace injekce
		Erytém v místě aplikace injekce
	Časté	Pruritus v místě aplikace injekce
Méně časté	Vyrážka v místě aplikace injekce	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě aplikace

Nejčastěji pozorovanými lokálními reakcemi v místě aplikace injekce byla bolest, indurace a erytém. Všechny lokální reakce v místě aplikace byly přechodné a jejich závažnost byla převážně lehká až středně těžká. Bolest, indurace a erytém byly obvykle pozorovány ihned po aplikaci injekce, zatímco pruritus a vyrážka se objevovaly s mediánem 24 hodin, resp. 48 hodin. Všechny reakce v místě aplikace injekce ustoupily většinou během několika hodin nebo dnů. Reakce v místě aplikace obecně nevedly k nutnosti přerušení podávání léčivého přípravku.

Závažné hypersenzitivní reakce

Anafylaktické reakce byly hlášeny vzácně. Většina těchto reakcí se vyskytla do 24 hodin po podání, avšak některé reakce byly opožděné.

Imunogenita

V placebem kontrolovaných studiích se u 0,4 % pacientů léčených fremanezumabem (6 z 1 701) vyvinuly protilátky proti léčivému přípravku (anti-drug antibodies, ADA). Tyto protilátkové reakce měly velmi nízké titry. U jednoho z těchto 6 pacientů se vyvinuly neutralizující protilátky. Po 12 měsících léčby byly protilátky ADA zjištěny u 2,3 % pacientů (43 z 1 888), přičemž u 0,95 % pacientů se vyvinuly neutralizující protilátky. Bezpečnost a účinnost fremanezumabu nebyly vývojem protilátek ADA ovlivněny.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byly intravenózně podávány dávky do 2 000 mg bez projevů toxicity vedoucích k omezení dávky. V případě předávkování se doporučuje, aby u pacienta byly sledovány případné známky nebo příznaky nežádoucích účinků a v případě potřeby byla zahájena příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika, antagonisté CGRP (calcitonin gene-related peptide). ATC kód: N02CD03.

Mechanismus účinku

Fremanezumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG2 Δ a/kappa, odvozená od myšního prekursoru. Fremanezumab se selektivně váže na ligand peptidu příbuzného calcitoninového genu (calcitonin gene-related peptide, CGRP) a blokuje obě izoformy CGRP (α -a β -CGRP), takže se nemohou navázat na receptor pro CGRP. Ačkoli přesný mechanismus účinku, kterým fremanezumab brání záchvatům migrény, není známý, předpokládá se, že prevence migrény se dosahuje díky účinku modulujícímu trigeminální systém. Bylo prokázáno, že hladina CGRP se během migrény významně zvyšuje a po úlevě od bolesti hlavy se vrací k normálním hodnotám.

Fremanezumab je vysoce specifický pro CGRP a neváže se na blízkce příbuzné členy této rodiny (např. amylin, calcitonin, intermedin a adrenomedulin).

Klinická účinnost a bezpečnost

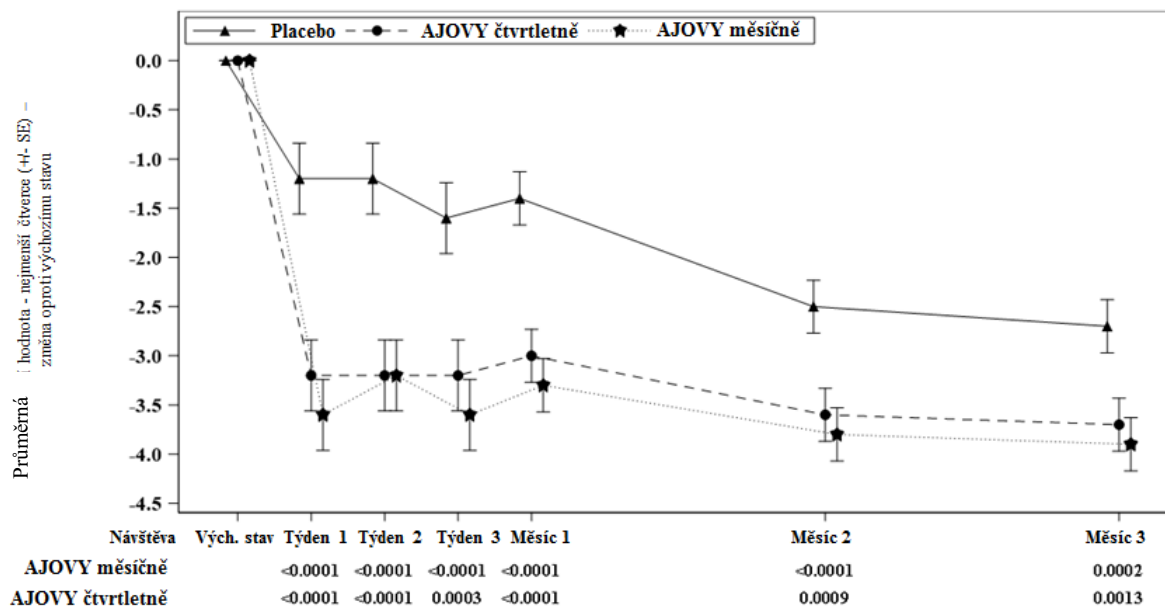
Účinnost fremanezumabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III u dospělých pacientů s epizodickou (studie 1) a chronickou (studie 2) migrénou. Zařazení pacienti měli nejméně 12měsíční anamnézu migrény (s aurou nebo bez aury) podle diagnostických kritérií Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (International Classification of Headache Disorders, verze ICHD-III). Starší pacienti (> 70 let), pacienti užívající opioidy nebo barbituráty více než 4 dny v měsíci a pacienti s dřívějším infarktem myokardu, cévní mozkovou příhodou a tromboembolickou příhodou byli vyloučeni.

Studie epizodické migrény (studie 1)

Účinnost fremanezumabu u epizodické migrény byla hodnocena v randomizované, multicentrické, 12týdenní, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii (studie 1). Do studie byli zařazení dospělí s anamnézou epizodické migrény (méně než 15 dní bolesti hlavy za měsíc). Celkový počet 875 pacientů (742 žen, 133 mužů) byl randomizován do jednoho ze tří ramen: 675 mg fremanezumabu každé tři měsíce (čtvrtletně, n = 291), 225 mg fremanezumabu jednou za měsíc (měsíčně, n = 290) nebo jednou za měsíc podávání placebo (n = 294) subkutánně. Demografické údaje a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi rameny studie vyvážené a srovnatelné. Medián věku pacientů byl 42 let (rozsah 18 až 70 let), 85 % byly ženy a 80 % byli běloši. Průměrná frekvence výskytu migrény ve výchozím stavu byla přibližně 9 dní s migrénou za měsíc. Pacientům bylo dovoleno, aby v průběhu studie užívali kvůli bolesti hlavy akutní léčbu. Podskupině pacientů (21 %) bylo také dovoleno, aby souběžně užívali jeden běžný preventivní léčivý přípravek (betablokátory, blokátor kalciového kanálu/benzocyklohepten, antidepressiva, antikonvulziva). Celkem 19 % pacientů dříve užívalo topiramát. Celkem 791 pacientů dokončilo 12týdenní období dvojitě zaslepené léčby.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla průměrná změna průměrného počtu dnů s migrénou za měsíc oproti výchozímu stavu během 12týdenního období léčby. Hlavními sekundárními cílovými parametry bylo dosažení nejméně 50% snížení počtu dnů s migrénou za měsíc oproti výchozímu stavu (podíl respondérů s 50% odpovědí), průměrná změna pacientem uváděného skóre v dotazníku MIDAS oproti výchozímu stavu a změna průměrného měsíčního počtu dnů, kdy byl užíván akutní léčivý přípravek kvůli bolesti hlavy, oproti výchozímu stavu. Jak měsíční, tak čtvrtletní dávkovací režim fremanezumabu vykázal ve srovnání s placebem statisticky významné a klinicky smysluplné zlepšení hlavních cílových parametrů oproti výchozímu stavu (viz tabulka 2). Účinek se dostavoval již od prvního měsíce a přetrvával po celé období léčby (viz obrázek 1).

Obrázek 1: Průměrná změna průměrného počtu dnů s migrénou za měsíc oproti výchozímu stavu ve studii 1



Průměrná hodnota ve výchozím stavu (průměrný měsíční počet dnů s migrénou): placebo: 9,1, přípravek AJOVY čtvrtletně: 9,2, přípravek AJOVY měsíčně: 8,9.

Tabulka 2: Hlavní výsledky účinnosti u epizodické migrény ve studii 1

Cílový parametr účinnosti	Placebo (n = 290)	Fremanezumab 675 mg čtvrtletně (n = 288)	Fremanezumab 225 mg měsíčně (n = 287)
MMD			
Průměrná změna ^a (95% CI)	-2,2 (-2,68; -1,71)	-3,4 (-3,94; -2,96)	-3,7 (-4,15; -3,18)
TD (95% CI) ^b	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
Výchozí stav (SD)			
<i>P</i> -hodnota (vs. placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
MHD			
Průměrná změna ^a (95% CI)	-1,5 (-1,88; -1,06)	-3,0 (-3,39; -2,55)	-2,9 (-3,34; -2,51)
TD (95% CI) ^b	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
Výchozí stav (SD)			
<i>P</i> -hodnota (vs. placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
Podíl 50% respondérů – MMD			
Procento [%]	27,9 %	44,4 %	47,7 %
<i>P</i> -hodnota (vs. placebo)	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
Podíl 75% respondérů – MMD			
Procento [%]	9,7 %	18,4 %	18,5 %
<i>P</i> hodnota (vs. placebo)	-	<i>p</i> = 0,0025	<i>p</i> = 0,0023
MIDAS celkem			
Průměrná změna ^a (95% CI)	-17,5 (-20,62; -14,47)	-23,0 (-26,10; -19,82)	-24,6 (-27,68; -21,45)
Výchozí stav (SD)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)
<i>P</i> -hodnota (vs. placebo) ^a	-	<i>p</i> = 0,0023	<i>p</i> < 0,0001
MAHMD			
Průměrná změna ^a (95% CI)	-1,6 (-2,04; -1,20)	-2,9 (-3,34; -2,48)	-3,0 (-3,41; -2,56)

Cílový parametr účinnosti	Placebo (n = 290)	Fremanezumab 675 mg čtvrtletně (n = 288)	Fremanezumab 225 mg měsíčně (n = 287)
TD (95% CI) ^b	-	-1,3 (-1,73; -0,78)	-1,3 (-1,81; -0,86)
Výchozí stav (SD)	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
<i>P-hodnota (vs. placebo)^a</i>	-	<i>p < 0,0001</i>	<i>p < 0,0001</i>

CI = interval spolehlivosti; MAHMD = počet dnů v měsíci, kdy byl kvůli bolesti hlavy užíván akutní léčivý přípravek; MHD = počet dnů v měsíci, kdy byla bolest hlavy nejméně středně silná; MIDAS = Migraine Disability Assessment, dotazník k určení míry disability způsobené migrénou; MMD = počet dnů s migrénou za měsíc; SD = standardní odchylka; TD = rozdíl mezi léčbami

^a Průměrná změna a interval spolehlivosti (CI) pro všechny cílové parametry jsou založeny na modelu ANCOVA, který zahrnuje léčbu, pohlaví, region a užívání výchozí preventivní léčby (ano/ne) jako fixní efekty a odpovídající výchozí hodnotu a roky od nástupu migrény jako kovariáty.

^b Rozdíl mezi léčbami je založen na analýze MMRM s léčbou, pohlavím, regionem a užíváním výchozí preventivní léčby (ano/ne), měsícem a měsícem léčby jako fixními efekty a odpovídající výchozí hodnotou a roky od nástupu migrény jako kovariáty.

U pacientů užívajících jeden souběžný preventivní léčivý přípravek na migrénu byl zjištěn rozdíl mezi léčbami ve snížení počtu dnů s migrénou za měsíc (MMD) při srovnání fremanezumabu 675 mg čtvrtletně a placebo -1,8 dne (95% CI: -2,95; -0,55) a při srovnání fremanezumabu 225 mg jednou měsíčně a placebo -2,0 dne (95% CI: -3,21; -0,86).

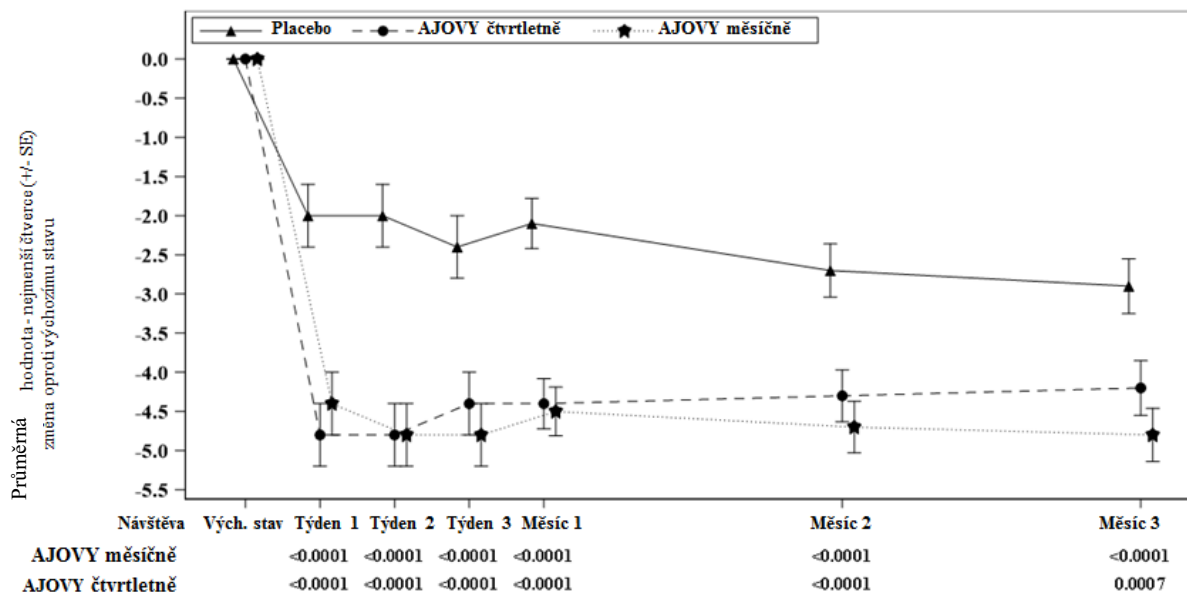
U pacientů, kteří dříve užívali topiramát, byl zjištěn rozdíl mezi léčbami ve snížení počtu dnů s migrénou za měsíc (MMD) při srovnání fremanezumabu 675 mg čtvrtletně a placebo -2,3 dne (95% CI: -3,64; -1,00) a při srovnání fremanezumabu 225 mg jednou měsíčně a placebo -2,4 dne (95% CI: -3,61; -1,13).

Studie chronické migrény (studie 2)

Fremanezumab byl hodnocen u chronické migrény v randomizované, multicentrické, 12týdenní, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii (studie 2). Studovaná populace zahrnovala dospělé s anamnézou chronické migrény (15 nebo více dní bolesti hlavy za měsíc). Celkový počet 1 130 pacientů (991 žen, 139 mužů) byl randomizován do jednoho ze tří ramen: počáteční dávka 675 mg fremanezumabu, po které následovala dávka 225 mg fremanezumabu jednou za měsíc (měsíčně, n = 379), 675 mg fremanezumabu každé tři měsíce (čtvrtletně, n = 376) nebo jednou za měsíc podávání placebo (n = 375) subkutánně. Demografické údaje a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi rameny studie vyvážené a srovnatelné. Medián věku pacientů byl 41 let (rozsah 18 až 70 let), 88 % byly ženy a 79 % byli běloši. Průměrná frekvence výskytu bolesti hlavy ve výchozím stavu byla přibližně 21 dní s bolestí hlavy za měsíc (z nichž během 13 dnů byla bolest hlavy nejméně středně silná). Pacientům bylo dovoleno, aby v průběhu studie užívali kvůli bolesti hlavy akutní léčbu. Podskupině pacientů (21 %) bylo také dovoleno, aby souběžně užívali jeden běžný preventivní léčivý přípravek (betablokátory, blokátor kalciového kanálu/benzocyclohepten, antidepresiva, antikonvulziva). Celkem 30 % pacientů dříve užívalo topiramát a 15 % botulotoxin (onabotulin) typu A. Celkem 1 034 pacientů dokončilo 12týdenní období dvojitě zaslepené léčby.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla průměrná změna průměrného počtu dnů s přinejmenším středně silnou bolestí hlavy za měsíc oproti výchozímu stavu během 12týdenního období léčby. Hlavními sekundárními cílovými parametry bylo dosažení nejméně 50% snížení počtu dnů s bolestí hlavy za měsíc oproti výchozímu stavu (podíl 50 % respondérů), průměrná změna pacientem uváděného skóre v dotazníku HIT-6 oproti výchozímu stavu a změna průměrného měsíčního počtu dnů, kdy byl užíván akutní léčivý přípravek kvůli bolesti hlavy, oproti výchozímu stavu. Jak měsíční, tak čtvrtletní dávkovací režim fremanezumabu vykázal ve srovnání s placebem statisticky a klinicky významné zlepšení hlavních cílových parametrů oproti výchozímu stavu (viz tabulka 3). Účinek se dostavoval již od prvního měsíce a přetrvával po celé období léčby (viz obrázek 2).

Obrázek 2: Průměrná změna průměrného počtu dnů s přinejmenším středně silnou bolestí hlavy za měsíc proti výchozímu stavu ve studii 2



Průměrná hodnota ve výchozím stavu (průměrný měsíční počet dnů s přinejmenším středně silnou bolestí hlavy): placebo: 13,3, přípravek AJOVY čtvrtletně: 13,2, přípravek AJOVY měsíčně: 12,8.

Tabulka 3: Hlavní výsledky účinnosti u chronické migrény ve studii 2

Cílový parametr účinnosti	Placebo (n = 371)	Fremanezumab 675 mg čtvrtletně (n = 375)	Fremanezumab 225 mg měsíčně při počáteční dávce 675 mg (n = 375)
MHD			
Průměrná změna ^a (95% CI)	-2,5 (-3,06; -1,85)	-4,3 (-4,87; -3,66)	-4,6 (-5,16; -3,97)
TD (95% CI) ^b	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
Výchozí stav (SD)			
<i>P-hodnota (vs. placebo)^a</i>	-	<i>p < 0,0001</i>	<i>p < 0,0001</i>
MMD			
Průměrná změna ^a (95% CI)	-3,2 (-3,86; -2,47)	-4,9 (-5,59; -4,20)	-5,0 (-5,70; -4,33)
TD (95% CI) ^b	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
Výchozí stav (SD)			
<i>P-hodnota (vs. placebo)^a</i>	-	<i>p < 0,0001</i>	<i>p < 0,0001</i>
Podíl 50% respondérů – MHD			
Procento [%]	18,1 %	37,6 %	40,8 %
<i>P-hodnota (vs. placebo)</i>	-	<i>p < 0,0001</i>	<i>p < 0,0001</i>
Podíl 75% respondérů – MHD			
Procento [%]	7,0 %	14,7 %	15,2 %
<i>P-hodnota (vs. placebo)</i>	-	<i>p = 0,0008</i>	<i>p = 0,0003</i>
HIT-6 celkem			
Průměrná změna ^a (95% CI)	-4,5 (-5,38; -3,60)	-6,4 (-7,31; -5,52)	-6,7 (-7,71; -5,97)
TD (95% CI)	64,1 (4,79)	64,3 (4,75)	64,6 (4,43)
Výchozí stav (SD)			
<i>P-hodnota (vs. placebo)^a</i>	-	<i>p = 0,0001</i>	<i>p < 0,0001</i>
MAHMD			
	-1,9 (-2,48; -1,28)	-3,7 (-4,25; -3,06)	-4,2 (-4,79; -3,61)

Cílový parametr účinnosti	Placebo (n = 371)	Fremanezumab 675 mg čtvrtletně (n = 375)	Fremanezumab 225 mg měsíčně při počáteční dávce 675 mg (n = 375)
Průměrná změna ^a (95% CI) TD (95% CI) ^b Výchozí stav (SD)	- 13,0 (6,89)	-1,7 (-2,40; -1,09) 13,1 (6,79)	-2,3 (-2,95; -1,64) 13,1 (7,22)
<i>P-hodnota (vs. placebo)^a</i>	-	<i>p < 0,0001</i>	<i>p < 0,0001</i>

CI = interval spolehlivosti; HIT-6 = dotazník vlivu bolesti hlavy; MAHMD = počet dnů v měsíci, kdy byl užíván akutní lék kvůli bolesti hlavy; MHD = počet dnů v měsíci, kdy byla bolest hlavy nejméně středně silná; MMD = počet dnů s migrénou za měsíc; SD = standardní odchylka; TD = rozdíl mezi léčbami

^a Průměrná změna a interval spolehlivosti (CI) pro všechny cílové parametry jsou založeny na modelu ANCOVA, který zahrnuje léčbu, pohlaví, region a užívání výchozí preventivní léčby (ano/ne) jako fixní efekty a odpovídající výchozí hodnotu a roky od nástupu migrény jako kovariáty.

^b Rozdíl mezi léčbami je založen na analýze MMRM s léčbou, pohlavím, regionem a užíváním výchozí preventivní léčby (ano/ne), měsícem a měsícem léčby jako fixními efekty a odpovídající výchozí hodnotou a roky od nástupu migrény jako kovariátami.

U pacientů užívajících jeden souběžný preventivní léčivý přípravek kvůli migréně byl zjištěný rozdíl mezi léčbami ve snížení počtu dnů s přinejmenším středně silnou bolestí hlavy za měsíc (MHD) při srovnání fremanezumabu 675 mg čtvrtletně a placebo -1,3 dne (95% CI: -2,66; 0,03) a při srovnání fremanezumabu 225 mg jednou měsíčně s počáteční dávkou 675 mg a placebo -2,0 dne (95% CI: -3,27; -0,67).

U pacientů, kteří dříve užívali topiramát, byl zjištěný rozdíl mezi léčbami ve snížení počtu dnů s přinejmenším středně silnou bolestí hlavy (MHD) při srovnání fremanezumabu 675 mg čtvrtletně a placebo -2,7 dne (95% CI: -3,88; -1,51) a při srovnání fremanezumabu 225 mg jednou měsíčně s počáteční dávkou 675 mg a placebo -2,9 dne (95% CI: -4,10; -1,78). U pacientů, kteří dříve užívali botulotoxin (onabotulin) typu A, byl zjištěný rozdíl mezi léčbami ve snížení počtu dnů s přinejmenším středně silnou bolestí hlavy za měsíc (MHD) při srovnání fremanezumabu 675 mg čtvrtletně a placebo -1,3 dne (95% CI: -3,01; -0,37) a při srovnání fremanezumabu 225 mg jednou měsíčně s počáteční dávkou 675 mg a placebo -2,0 dne (95% CI: -3,84; -0,22).

Přibližně 52 % pacientů v této studii nadužívalo akutní léky kvůli bolesti hlavy. U těchto pacientů byl zjištěný rozdíl mezi léčbami ve snížení počtu dnů s přinejmenším středně silnou bolestí hlavy (MHD) při srovnání fremanezumabu 675 mg čtvrtletně a placebo -2,2 dne (95% CI: -3,14; -1,22) a při srovnání fremanezumabu 225 mg jednou měsíčně s počáteční dávkou 675 mg a placebo -2,7 dne (95% CI: -3,71; -1,78).

Dlouhodobá studie (studie 3)

U všech pacientů s epizodickou a chronickou migrénou byla zachována účinnost po dobu až 12 dalších měsíců v dlouhodobé studii (studie 3), ve které pacienti dostávali 225 mg fremanezumabu měsíčně nebo 675 mg čtvrtletně. Dvanáctiměsíční období léčby ve studii 3 dokončilo 79 % pacientů. Jestliže se shrnou údaje získané z obou dávkovacích režimů, po 15 měsících bylo vzhledem k výchozímu stavu ve studii 1 a studii 2 zjištěno snížení počtu dnů s migrénou za měsíc o 6,6 dne. V posledním měsíci studie dosáhlo 61 % pacientů, kteří studii 3 dokončili, 50% odpovědi. Během 15měsíčního období kombinované léčby nebyl zjištěn žádný bezpečnostní signál.

Vnitřní a vnější faktory

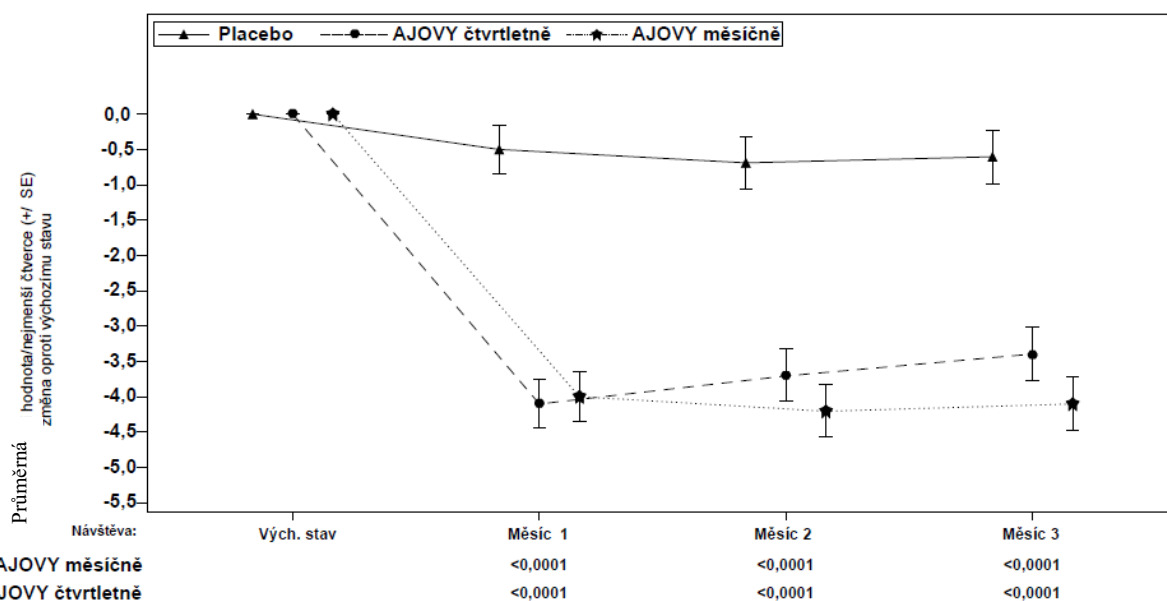
Účinnost a bezpečnost fremanezumabu byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, použití souběžných preventivních léčivých přípravků (betablokátorů, blokátorů kalciového kanálu/benzocykloheptenu, antidepresiv, antikonvulziv), užívání topiramátu nebo botulotoxinu (onabotulinu) typu A na migrénu v minulosti a nadměrné užívání akutních léků kvůli bolesti hlavy. O používání fremanezumabu u pacientů ve věku ≥ 65 let (2 % pacientů) jsou k dispozici jen omezené údaje.

Obtížně léčitelná migréna

Účinnost a bezpečnost fremanezumabu u celkem 838 pacientů s epizodickou a chronickou migrénou s doloženou neadekvátní odpovědí na dvě až čtyři třídy v předchozí době podávaných léčivých přípravků k prevenci migrény hodnotila randomizovaná studie (studie 4), kterou tvořilo 12týdenní dvojitě zaslepené, placebem kontrolované období léčby, následované 12týdenním obdobím otevřené léčby.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla průměrná změna průměrného počtu dnů s migrénou za měsíc oproti výchozímu stavu během 12týdenního dvojitě zaslepeného období léčby. Hlavními sekundárními cílovými parametry bylo dosažení nejméně 50% snížení počtu dnů s migrénou za měsíc oproti výchozímu stavu, průměrná změna průměrného počtu dnů s přinejmenším středně silnou bolestí hlavy za měsíc oproti výchozímu stavu a změna průměrného měsíčního počtu dnů, kdy byl užíván léčivý přípravek na akutní bolest hlavy, oproti výchozímu stavu. Jak měsíční, tak čtvrtletní dávkovací režim fremanezumabu vykázal ve srovnání s placebem statisticky významné a klinicky smysluplné zlepšení hlavních cílových parametrů oproti výchozímu stavu. Výsledky studie 4 proto odpovídají hlavním zjištěním z předchozích studií účinnosti a navíc prokazují účinnost u migrény s obtížnou léčbou, včetně průměrného snížení počtu dnů s migrénou (MMD) o -3,7 (95% CI: -4,38; -3,05) u fremanezumabu podávaného čtvrtletně a o -4,1 (95% CI: -4,73; -3,41) u fremanezumabu podávaného měsíčně v porovnání se snížením o -0,6 (95% CI: -1,25; 0,07) u pacientů na placebo. 34 % pacientů léčených fremanezumabem podávaným čtvrtletně a 34 % pacientů léčených fremanezumabem podávaným měsíčně dosáhlo minimálně 50% snížení MMD v porovnání s 9 % u pacientů na placebo ($p < 0,0001$) během 12týdenního léčebného období. Účinek se také dostavoval již od prvního měsíce a přetrvával po celé období léčby (viz obrázek 3). Během 6měsíčního období léčby nebyl zjištěn žádný bezpečnostní signál.

Obrázek 3: Průměrná změna průměrného počtu dnů s migrénou za měsíc oproti výchozímu stavu ve studii 4



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem AJOVY u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v prevenci migrenózní bolesti hlavy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém subkutánním podání 225 mg a 675 mg fremanezumabu byl medián doby do dosažení maximálních koncentrací (t_{max}) u zdravých subjektů 5 až 7 dnů. Absolutní biologická dostupnost fremanezumabu po subkutánním podání 225 mg a 900 mg zdravým subjektům činila 55 % (\pm SD 23 %) až 66 % (\pm SD 26 %). Na základě populační farmakokinetické analýzy byla zjištěna dávková úměrnost v rozmezí od 225 mg do 675 mg. U dávkovacích režimů 225 mg měsíčně a 675 mg čtvrtletně bylo dosaženo ustáleného stavu přibližně za 168 dní (přibližně 6 měsíců). Medián míry kumulace na základě dávkovacích režimů jednou měsíčně a jednou čtvrtletně činí přibližně 2,4 resp. 1,2.

Distribuce

Za předpokladu, že z modelu odvozená odhadovaná biologická dostupnost v hodnotě 66 % (\pm SD 26 %) platí pro populaci pacientů, byl distribuční objem u typického pacienta po subkutánním podání 225 mg, 675 mg a 900 mg fremanezumabu 3,6 l (35,1 % CV).

Biotransformace

Podobně jako u jiných monoklonálních protilátek se u fremanezumabu předpokládá, že bude odbouráván enzymatickou proteolýzou na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminace

Za předpokladu, že z modelu odvozená odhadovaná biologická dostupnost v hodnotě 66 % (\pm SD 26 %) platí pro populaci pacientů, byla centrální clearance u typického pacienta po subkutánním podání 225 mg, 675 mg a 900 mg fremanezumabu 0,09 l/den (23,4 % CV). Vzniklé malé peptidy a aminokyseliny mohou být v těle znovu použity k syntéze proteinů *de novo* nebo se vyloučí ledvinami. Odhadovaný poločas fremanezumabu činí 30 dní.

Zvláštní populace

Z údajů získaných od 2 546 pacientů byla provedena populační farmakokinetická analýza přihlížející k věku, rase, pohlaví a tělesné hmotnosti. V nejnižším kvartilu tělesné hmotnosti (43,5 až 60,5 kg) se předpokládá přibližně dvojnásobná expozice ve srovnání s nejvyšším kvartilem tělesné hmotnosti (84,4 až 131,8 kg). Na základě analýz expozice-odezva u pacientů s epizodickou a chronickou migrénou nicméně tělesná hmotnost neměla pozorovaný vliv na klinickou účinnost. Úprava dávky fremanezumabu se nevyžaduje. K dispozici nejsou žádné údaje o vztahu expozice-účinnost u subjektů s tělesnou hmotností > 132 kg.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Protože není známo, že by monoklonální protilátky byly eliminovány renální cestou nebo metabolizovány v játrech, nepředpokládá se, že by porucha funkce ledvin nebo jater ovlivňovala farmakokinetiku fremanezumabu. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebyli studováni. Populační farmakokinetická analýza sloučených údajů z klinických studií přípravku AJOVY nezjistila rozdíl ve farmakokinetice fremanezumabu u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo poruchou funkce jater ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin nebo jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Vzhledem k tomu, že fremanezumab je monoklonální protilátka, nebyly provedeny žádné studie genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Sacharóza
Dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA)
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Předplněná injekční stříkačka

3 roky

Předplněné pero

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek AJOVY lze uchovávat mimo chladničku po dobu až 7 dní při teplotě do 30 °C. Přípravek AJOVY se musí zlikvidovat, pokud se nachází mimo chladničku déle než 7 dní.

Jakmile začnete přípravek uchovávat při pokojové teplotě, nevracejte jej zpět do chladničky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka

1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla třídy I o objemu 2,25 ml s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou.

Velikost balení: 1 nebo 3 předplněné injekční stříkačky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Předplněné pero

Předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla třídy I o objemu 2,25 ml s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou.

Velikost balení: 1 nebo 3 předplněná pera. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny k použití

Podrobné pokyny k použití uvedené na konci příbalové informace je nutno pečlivě, krok za krokem dodržet.

Předplněná injekční stříkačka a předplněné pero jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Přípravek AJOVY se nesmí použít, pokud je roztok zakalený, změnil barvu nebo obsahuje částice.

Přípravek AJOVY se nesmí použít, pokud byl roztok zmrazen.

Předplněná injekční stříkačka a předplněné pero se nesmí protřepávat.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Předplněná injekční stříkačka

EU/1/19/1358/001 – 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/19/1358/002 – 3 předplněné injekční stříkačky

Předplněné pero

EU/1/19/1358/003 – 1 předplněné pero

EU/1/19/1358/004 – 3 předplněná pera

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. března 2019

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

CELLTRION Inc.
20 Academy -ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Korejská republika

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
fremanezumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fremanezumabum 225 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka obsahující 1,5 ml roztoku

3 předplněné injekční stříkačky obsahující 1,5 ml roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

ZDE OTEVŘETE

ZDE NADZDVIHNĚTE

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Ajovery se musí zlikvidovat, pokud se nachází mimo chladničku déle než 7 dní.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1358/001 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/19/1358/002 3 předplněné injekční stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

AJOVY injekční stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

AJOVY 225 mg injekce
fremanezumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru
fremanezumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje fremanezumabum 225 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero obsahující 1,5 ml roztoku

3 předplněná pera obsahující 1,5 ml roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

ZDE OTEVŘETE

ZDE NADZDVIHNĚTE

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Ajovery se musí zlikvidovat, pokud se nachází mimo chladničku déle než 7 dní.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1358/003 1 předplněné pero

EU/1/19/1358/004 3 předplněná pera

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

AJOVY pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

AJOVY 225 mg injekce
fremanezumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce fremanezumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AJOVY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AJOVY používat
3. Jak se přípravek AJOVY používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AJOVY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek AJOVY a k čemu se používá

Co je přípravek AJOVY

AJOVY je léčivý přípravek obsahující léčivou látku fremanezumab, což je monoklonální protilátka, typ bílkoviny, která rozpoznává a napojuje se na specifické cílové místo v těle.

Jak přípravek AJOVY působí

Při vzniku migrény hraje důležitou roli látka přítomná v těle zvaná peptid příbuzný kalcitoninovému genu (anglická zkratka je CGRP). Fremanezumab se na CGRP napojuje a brání mu v činnosti. Snížení aktivity CGRP pak omezuje záchvaty migrény.

K čemu se přípravek AJOVY používá

Přípravek AJOVY se používá k prevenci migrény u dospělých, kteří mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci.

Jaké jsou výhody použití přípravku AJOVY

Přípravek AJOVY snižuje frekvenci záchvatů migrény a počet dnů s bolestí hlavy. Tento léčivý přípravek také zmenšuje zneschopnění související s migrénou a snižuje potřebu léků používaných k léčbě záchvatů migrény.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AJOVY používat

Nepoužívejte přípravek AJOVY

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, jestliže jste alergický(á) na fremanezumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Poradte se neprodleně se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže po podání injekce přípravku AJOVY zaznamenáte jakékoli známky závažné alergické reakce, například potíže při dýchání, otok rtů a jazyka nebo závažnou vyrážku. Tyto reakce se mohou vyskytnout do 24 hodin po použití přípravku AJOVY, avšak někdy mohou být opožděné.

Před použitím tohoto léčivého přípravku informujte svého lékaře, jestliže máte nebo jste měl(a) kardiovaskulární onemocnění (potíže postihující srdce a krevní cévy), protože přípravek AJOVY u pacientů s některými kardiovaskulárními onemocněními nebyl studován.

Děti a dospívající

Podávání přípravku AJOVY dětem a dospívajícím do 18 let se nedoporučuje, protože přípravek nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky a přípravek AJOVY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Podávání přípravku AJOVY v těhotenství se nedoporučuje, protože účinky tohoto léčivého přípravku na těhotné ženy nejsou známy.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Vy a Váš lékař byste měli rozhodnout, zda budete používat přípravek AJOVY během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by tento léčivý přípravek měl vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek AJOVY obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek AJOVY používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před použitím přípravku AJOVY si pozorně přečtěte „Pokyny k použití“ předplněné injekční stříkačky.

Kdy podat injekci a jakou dávkou

Lékař s Vámi projedná nejhodnější dávkovací schéma a rozhodne o něm spolu s Vámi. Existují dvě možné doporučené varianty dávkování:

- jedna injekce (225 mg) jednou za měsíc (měsíční dávkování) nebo
- tři injekce (675 mg) jednou za 3 měsíce (čtvrtletní dávkování)

Jestliže Vaše dávka činí 675 mg, podejte si tři injekce jednu za druhou, každou do jiného místa.

Přípravek AJOVY se podává injekcí pod kůži (podkožní neboli subkutánní injekcí). Lékař nebo zdravotní sestra Vám nebo Vašemu pečovateli vysvětlí, jak se injekce podává. Injekci přípravku AJOVY nepodávejte, dokud lékař nebo zdravotní sestra Vás nebo Vašeho pečovatele nezaškolí.

Použijte vhodnou metodu připomenutí, například poznámku v kalendáři nebo diáři, jako pomoc pro zapamatování následující dávky, abyste žádnou dávku nevynechal(a) nebo si nepodal(a) dávku příliš brzy po předchozí dávce.

Jestliže jste použil(a) více přípravku AJOVY, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) více přípravku AJOVY, než jste měl(a), sdělte to svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek AJOVY nebo vynechal(a) dávku

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku AJOVY, podejte si vynechanou dávku v injekci co nejdříve. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si nejste jistý(á), kdy podat injekci přípravku AJOVY, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mohou se vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

Bolest, zatvrdnutí nebo zarudnutí v místě vpichu injekce

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

Svědění v místě vpichu injekce

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

Vyrážka v místě vpichu injekce

Alergické reakce jako vyrážka, otok nebo kopřivka

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

Závažné alergické reakce (jejich známkou mohou být potíže při dýchání, otok rtů a jazyka nebo závažná vyrážka) (viz bod 2, „Upozornění a opatření“).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek AJOVY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční stříkačky a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek lze vyjmout z chladničky a uchovávat při teplotě do 30 °C nejvýše po období nepřesahující 7 dní. Lék musí být zlikvidován, pokud se nachází mimo chladničku déle než 7 dní. Jakmile začnete přípravek uchovávat při pokojové teplotě, nevracejte jej zpět do chladničky.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že s krabičkou bylo manipulováno, injekční stříkačka je poškozená, roztok je zakalený, změnil barvu nebo obsahuje částice.

Tato injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AJOVY obsahuje

- Léčivou látkou je fremanezumabum.
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fremanezumabum 225 mg.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek AJOVY vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek AJOVY je injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce s nesnímatelnou injekční jehlou v blistru. Přípravek AJOVY je čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 1,5 ml roztoku.

Přípravek AJOVY je k dispozici v baleních obsahujících 1 nebo 3 předplněné injekční stříkačky. Na trhu ve Vaší zemi nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Pokyny k použití

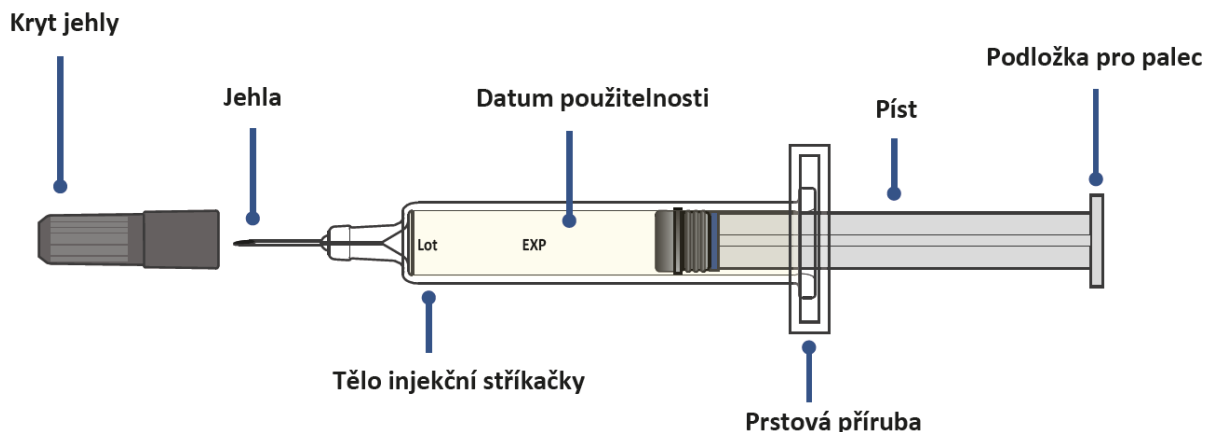
AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce fremanezumabum

Než použijete předplněnou injekční stříkačku s přípravkem AJOVY, přečtěte si podrobné pokyny a pečlivě postupujte podle nich.

Důležité informace:

- Pečlivě si přečtěte příbalovou informaci k přípravku AJOVY, abyste se o léčivém přípravku dozvěděl(a) více.
- **Nikdy nevytahujte** píst směrem zpět, protože předplněná injekční stříkačka by se mohla rozbít.
- Předplněnou injekční stříkačkou **netřepejte**.
- Jestliže jsou v krabici nepoužité předplněné injekční stříkačky, **ihned vraťte krabičku zpět do chladničky**.

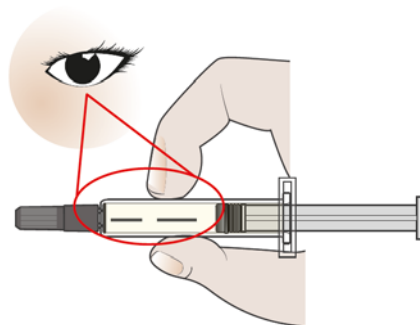
Součásti předplněné injekční stříkačky AJOVY



Krok 1: Příprava na podání injekce

- Pro podání injekce budete potřebovat následující pomůcky:**
 - 1 nebo 3 předplněné injekční stříkačky přípravku AJOVY, což umožní podání 1 nebo 3 injekcí v závislosti na Vám předepsané dávce
 - 1 tampon navlhčený alkoholem na každou injekci
 - 1 gázový čtverec nebo vatový tampon na každou injekci
 - 1 nádobu na ostrý odpad odolnou proti propíchnutí
- Připravené pomůcky položte na čistý rovný povrch.**
- Počkejte 30 minut, než přípravek AJOVY dosáhne pokojové teploty, abyste omezil(a) nepříjemné pocity během podávání injekce.**
 - **Nenechávejte** předplněnou injekční stříkačku na přímém slunečním světle.
 - **Nezahřívejte** předplněnou injekční stříkačku pomocí mikrovlnné trouby ani jiného zdroje tepla.
 - **Nesnímejte** kryt jehly.
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou a dobře je osušte čistým ručníkem.**
- Prohlédněte předplněnou injekční stříkačku s přípravkem AJOVY.**

- Zkontrolujte štítek injekční stříkačky. Ujistěte se, že na štítku je uveden název přípravku AJOVY.
- Zkontrolujte, že přípravek v injekční stříkačce je čirý a bezbarvý až nažloutlý.
- Můžete si všimnout malých bublinek vzduchu v předplněné injekční stříkačce. To je normální.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud zjistíte kterýkoli z následujících jevů:
 - Injekční stříkačka vypadá poškozená.
 - Uplynulo datum použitelnosti nebo se předplněná injekční stříkačka nachází mimo chladničku déle než 7 dní.
 - Léčivý přípravek je zakalený, změnil barvu nebo obsahuje částice.



f) Vyberte místo podání injekce.

- **Vyberte** místo podání injekce z následujících možností:
 - **břicho**, vyhýbejte se oblasti přibližně 5 cm kolem pupku
 - **přední strana stehen**, přibližně 5 cm nad kolenem a přibližně 5 cm pod tříselem
 - **zadní strana horní části paží**, masité oblasti horní zadní části
- Pokud musíte podat více injekcí, můžete tak udělat do stejné oblasti nebo každou injekci do jiné oblasti (břicho, stehno, horní část paže), je však třeba se vyhnout podávání injekcí přesně do stejného místa.

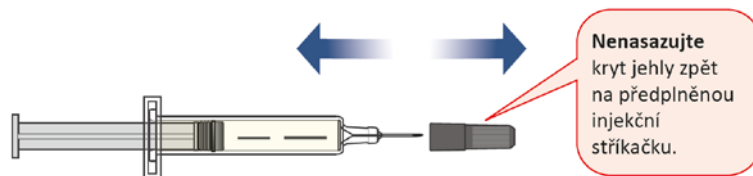


g) Vyčistěte místo podání injekce.

- Vyčistěte vybrané místo pro podání injekce novým tamponem navlhčeným alkoholem.
- Počkejte 10 vteřin, aby kůže měla čas před injekcí uschnout.
- **Nepodávejte** injekci přípravku AJOVY do místa, které je citlivé, zarudlé, horké, nachází se na něm podlitina, zatvrdnutí, tetování nebo jizvy či strie.

Krok 2: Jak podat injekci

- Až když jste k podání injekce připraven(a), stáhněte kryt jehly v přímém směru a vyhoďte jej do odpadu.**
 - **Nenasazujte** kryt jehly zpět na předplněnou injekční stříkačku, abyste předešel (předešla) zranění a infekci.
 - **Nedotýkejte se** jehly.



b) Podejte injekci ve 4 krocích podle postupu uvedeného níže.

1. Jemně uchopte nejméně 2,5 cm očištěné kůže a vytvořte kožní řasu.	2. Zaveďte jehlu do kožní řasy pod úhlem 45° až 90°.	3. Pomalu stlačujte píst.	4. Zcela stlačte píst až na doraz a vstříkněte všechnu dávku.

c) Vytáhněte jehlu z kůže.

- Po vstříknutí veškerého léčivého přípravku jehlu v přímém směru vytáhněte.
- Nikdy **nenasazujte** znovu kryt na jehlu, abyste předešel (předešla) zranění a infekci.



d) Místo podání injekce stlačte.

- Použijte čistý suchý vatový tampon nebo gázu a po dobu několika sekund jemně místo vpichu injekce stlačte.
- **Netřete** místo podání injekce ani opakovaně nepoužívejte tutéž předplněnou injekční stříkačku.

Krok 3: Likvidace předplněné injekční stříkačky

a) Předplněnou injekční stříkačku ihned zlikvidujte.

- Po použití ihned odložte předplněnou injekční stříkačku (s jehlou stále nasazenou) do nádoby na ostrý odpad.
- **Nevyhazujte** samotné jehly, injekční stříkačky nebo předplněné injekční stříkačky do domácího odpadu.
- **Nerecyklujte** použitou nádobu na ostrý odpad.

b) Požádejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o pokyny k likvidaci nádoby.

Pokud Vaše dávka činí 675 mg, opakujte kroky 1 e) až 3 a) u druhé a třetí předplněné injekční stříkačky, dokud si nepodáte plnou dávku.

Příbalová informace: informace pro pacienta

AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru fremanezumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AJOVY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AJOVY používat
3. Jak se přípravek AJOVY používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AJOVY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek AJOVY a k čemu se používá

Co je přípravek AJOVY

AJOVY je léčivý přípravek obsahující léčivou látku fremanezumab, což je monoklonální protilátka, typ bílkoviny, která rozpoznává a napojuje se na specifické cílové místo v těle.

Jak přípravek AJOVY působí

Při vzniku migrény hraje důležitou roli látka přítomná v těle zvaná peptid příbuzný kalcitoninovému genu (anglická zkratka je CGRP). Fremanezumab se na CGRP napojuje a brání mu v činnosti. Snížení aktivity CGRP pak omezuje záchvaty migrény.

K čemu se přípravek AJOVY používá

Přípravek AJOVY se používá k prevenci migrény u dospělých, kteří mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci.

Jaké jsou výhody použití přípravku AJOVY

Přípravek AJOVY snižuje frekvenci záchvatů migrény a počet dnů s bolestí hlavy. Tento léčivý přípravek také zmenšuje zneschopnění související s migrénou a snižuje potřebu léků používaných k léčbě záchvatů migrény.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AJOVY používat

Nepoužívejte přípravek AJOVY

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, jestliže jste alergický(á) na fremanezumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Poradte se neprodleně se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže po podání injekce přípravku AJOVY zaznamenáte jakékoli známky závažné alergické reakce, například potíže při dýchání, otok rtů a jazyka nebo závažnou vyrážku. Tyto reakce se mohou vyskytnout do 24 hodin po použití přípravku AJOVY, avšak někdy mohou být opožděné.

Před použitím tohoto léčivého přípravku informujte svého lékaře, jestliže máte nebo jste měl(a) kardiovaskulární onemocnění (potíže postihující srdce a krevní cévy), protože přípravek AJOVY u pacientů s některými kardiovaskulárními onemocněními nebyl studován.

Děti a dospívající

Podávání přípravku AJOVY dětem a dospívajícím ve věku do 18 let se nedoporučuje, protože přípravek nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky a přípravek AJOVY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Podávání přípravku AJOVY v těhotenství se nedoporučuje, protože účinky tohoto léčivého přípravku na těhotné ženy nejsou známy.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Vy a Váš lékař byste měli rozhodnout, zda budete používat přípravek AJOVY během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by tento léčivý přípravek měl vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek AJOVY obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek AJOVY používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před použitím přípravku AJOVY si pozorně přečtěte „Pokyny k použití“ předplněného pera.

Kdy podat injekci a jakou dávkou

Lékař s Vámi projedná nevhodnější dávkovací schéma a rozhodne o něm spolu s Vámi. Existují dvě možné doporučené varianty dávkování:

- jedna injekce (225 mg) jednou za měsíc (měsíční dávkování) nebo
- tři injekce (675 mg) jednou za 3 měsíce (čtvrtletní dávkování)

Jestliže Vaše dávka činí 675 mg, podejte si tři injekce jednu za druhou, každou do jiného místa.

Přípravek AJOVY se podává injekcí pod kůži (podkožní neboli subkutánní injekcí). Lékař nebo zdravotní sestra Vám nebo Vašemu pečovateli vysvětlí, jak se injekce podává. Injekci přípravku AJOVY nepodávejte, dokud lékař nebo zdravotní sestra Vás nebo Vašeho pečovatele nezaškolí.

Použijte vhodnou metodu připomenutí, například poznámku v kalendáři nebo diáři, jako pomoc pro zapamatování následující dávky, abyste žádnou dávku nevynechal(a) nebo si nepodal(a) dávku příliš brzy po předchozí dávce.

Jestliže jste použil(a) více přípravku AJOVY, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) více přípravku AJOVY, než jste měl(a), sdělte to svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek AJOVY nebo vynechal(a) dávku

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku AJOVY, podejte si vynechanou dávku v injekci co nejdříve. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si nejste jistý(á), kdy podat injekci přípravku AJOVY, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mohou se vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

Bolest, zatvrdnutí nebo zarudnutí v místě vpichu injekce

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

Svědění v místě vpichu injekce

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

Vyrážka v místě vpichu injekce

Alergické reakce jako vyrážka, otok nebo kopřivka

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

Závažné alergické reakce (jejich známkou mohou být potíže při dýchání, otok rtů a jazyka nebo závažná vyrážka) (viz bod 2, „Upozornění a opatření“).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek AJOVY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku pera a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek lze vyjmout z chladničky a uchovávat při teplotě do 30 °C nejvýše po období nepřesahující 7 dní. Lék musí být zlikvidován, pokud se nachází mimo chladničku déle než 7 dní. Jakmile začnete přípravek uchovávat při pokojové teplotě, nevracejte jej zpět do chladničky.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že s krabičkou bylo manipulováno, pero je poškozené, roztok je zakalený, změnil barvu nebo obsahuje částice.

Toto pero je určeno pouze k jednorázovému použití.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AJOVY obsahuje

- Léčivou látkou je fremanezumabum.
Jedno předplněné pero obsahuje fremanezumabum 225 mg.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek AJOVY vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek AJOVY je injekční roztok (injekce) v jednodávkovém předplněném peru. Přípravek AJOVY je čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok. Jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku.

Přípravek AJOVY je k dispozici v baleních obsahujících 1 nebo 3 předplněná pera. Na trhu ve Vaší zemi nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Pokyny k použití

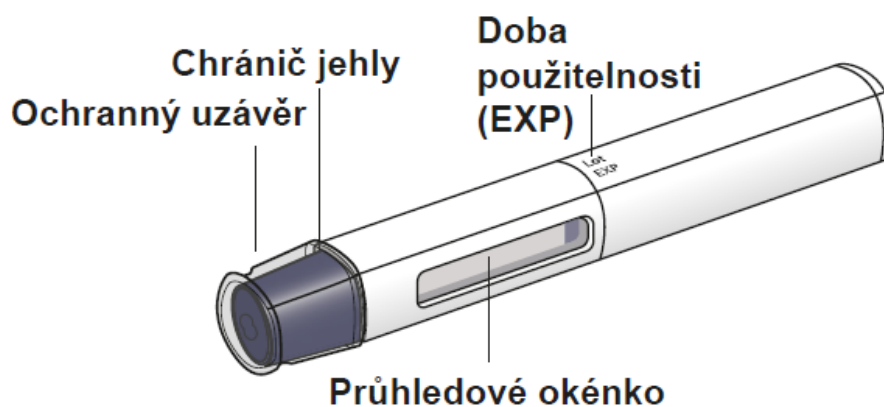
AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru fremanezumabum

Než použijete předplněné pero s přípravkem AJOVY, přečtěte si podrobné pokyny a pečlivě postupujte podle nich.

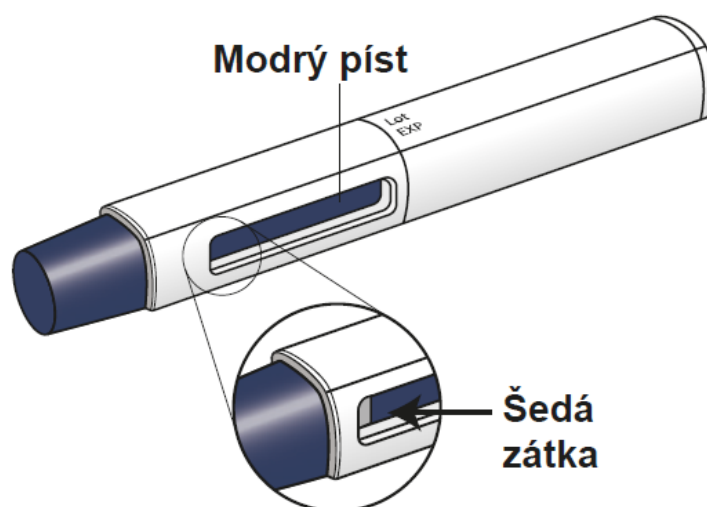
Důležité informace:

- Pečlivě si přečtěte příbalovou informaci k přípravku AJOVY, abyste se o léčivém přípravku dozvěděl(a) více.
- Předplněným perem **netřepejte**.
- Jestliže jsou v krabičce jakákoli nepoužitá předplněná pera, **ihned vraťte krabičku zpět do chladničky**.

Předplněné pero AJOVY (před použitím)



Předplněné pero AJOVY (po použití)

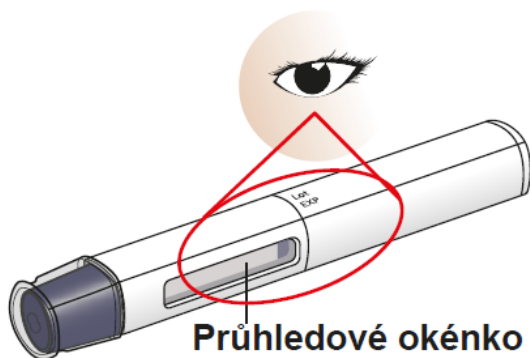


- Modrý píst se během injekce pohybuje dolů v průhledovém okénku. Po dokončení injekce vyplní modrý píst okénko zcela. (Poznámka: když modrý píst vyplní průhledové okénko, stále uvidíte šedou zátku.)

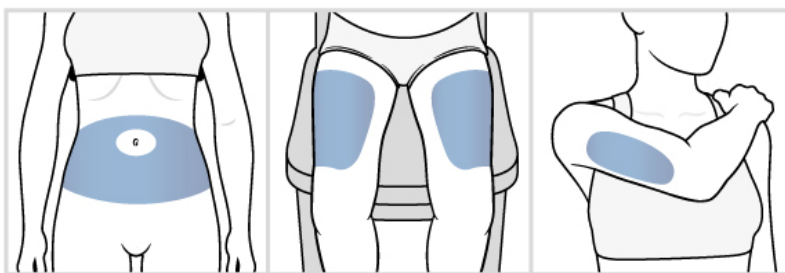
- Při injekci přípravku AJOVY držte předplněné pero tak, aby Vaše ruka nezakrývala průhledové okénko.

Krok 1: Příprava na podání injekce

- Pro podání injekce budete potřebovat následující pomůcky:**
 - 1 nebo 3 předplněná pera s přípravkem AJOVY, což umožní podání 1 nebo 3 injekcí v závislosti na Vám předepsané dávce
 - 1 tampon navlhčený alkoholem na každou injekci
 - 1 gázový čtverec nebo vatový tampon na každou injekci
 - 1 nádobu na ostrý odpad odolnou proti propíchnutí
- Připravené pomůcky položte na čistý rovný povrch.**
- Počkejte 30 minut, než přípravek AJOVY dosáhne pokojové teploty (<30 °C), abyste omezil(a) nepříjemné pocity během podávání injekce.**
 - **Nenechávejte** předplněné pero na přímém slunečním světle.
 - **Nezahřívajte** předplněné pero pomocí mikrovlnné trouby ani jiného zdroje tepla.
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou a dobře je osušte čistým ručníkem.**
- Prohlédněte předplněné pero s přípravkem AJOVY.**
 - Zkontrolujte štítek pera. Ujistěte se, že na štítku je uveden název přípravku AJOVY.
 - Zkontrolujte, že přípravek v průhledovém okénku pera je čirý a bezbarvý až nažloutlý.
 - Můžete si všimnout malých bublinek vzduchu v předplněném peru. To je normální.
 - **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud zjistíte kterýkoli z následujících jevů:
 - Pero vypadá poškozené.
 - Uplynulo datum použitelnosti nebo bylo předplněné pero mimo chladničku déle než 7 dní.
 - Léčivý přípravek je zakalený, změnil barvu nebo obsahuje částice.



- Vyberte místo podání injekce.**
 - **Vyberte** místo podání injekce z následujících možností:
 - **břicho**, vyhybejte se oblasti přibližně 5 cm kolem pupku
 - **přední strana stehna**, přibližně 5 cm nad kolenem a přibližně 5 cm pod tříselem
 - **zadní strana horní části paží**, masité oblasti horní zadní části
 - Pokud musíte podat více injekcí, můžete tak udělat do stejné oblasti nebo každou injekci do jiné oblasti (břicho, stehno, horní část paže), je však třeba se vyhnout podávání injekcí přesně do stejného místa.



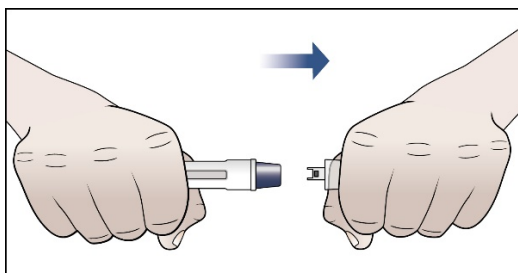
g) Vyčistěte místo podání injekce.

- Vyčistěte vybrané místo pro podání injekce novým tamponem navlhčeným alkoholem.
- Počkejte 10 vteřin, aby kůže měla čas před injekcí uschnout.
- **Nepodávejte** injekci přípravku AJOVY do místa, které je citlivé, zarudlé, horké, nachází se na něm podlitina, zatvrdnutí, tetování nebo jizvy či strie.

Krok 2: Jak podat injekci

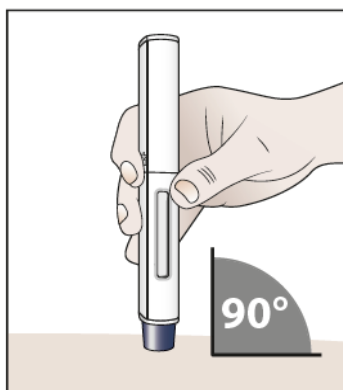
a) Sejměte ochranný uzávěr a nevyměňujte jej.

- Za ochranný uzávěr zatáhněte v přímém směru. **Neotáčejte** jím.
- Ochranný uzávěr **nenasazujte** zpět na předplněné pero, abyste předešel (předešla) zranění či infekci.
- **Nedotýkejte** se oblasti chrániče jehly.



b) Podejte injekci podle postupu po jednotlivých krocích uvedeného níže.

- Předplněné pero přiložte v 90° úhlu proti kůži v místě podání injekce.

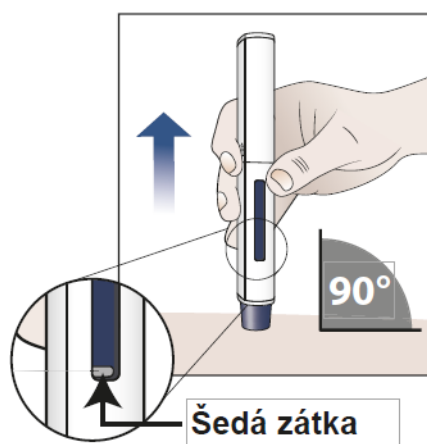


- Zatlačte na předplněné pero a držte jej stlačené proti kůži přibližně po dobu 30 sekund. Tlak **neuvolňujte**, dokud nebudou dokončeny 3 níže uvedené kroky.

1. Uslyšíte první cvaknutí (to signalizuje začátek injekce, modrý píst se začne pohybovat)	2. Uslyšíte druhé „cvaknutí“ (asi 15 sekund po prvním „cvaknutí“; píst se po injekci léku posouvá do spodní části průhledového okna).	3. Počkejte dalších 10 sekund (abyste se ujistil(a), že je injikován veškerý lék).

c) Zkontrolujte, zda modrý píst vyplnil průhledové okénko a vytáhněte předplněné pero z kůže.

- Poté, co jste injekčně podal(a) veškerý lék, tj. modrý píst vyplnil průhledové okénko a vidíte šedou zátku, vytáhněte předplněné pero z kůže tak, že jej nadzvednete v přímém směru nahoru a vyhodíte jej přímo do nádoby na ostrý odpad (viz krok 3).
- Jakmile předplněné pero vytáhněte z kůže, chránič jehly se vrátí do původní polohy a zajistí se na místě, kde zakrývá jehlu.
- Ochranný uzávěr **nenasazujte** zpět na předplněné pero, abyste předešel (předešla) zranění a infekci.



d) Místo podání stlačte.

- Použijte čistý suchý vatový tampon nebo gázu a po dobu několika sekund jemně místo vpichu injekce stlačte.
- **Netřete** místo podání injekce ani opakovaně nepoužívejte totéž předplněné pero.

Krok 3: Likvidace předplněného pera

a) Předplněné pero ihned zlikvidujte.

- Po použití ihned odložte předplněná pera do nádoby na ostrý odpad.
- **Nevyhazujte** předplněná pera do domácího odpadu.
- **Nerecyklujte** použitou nádobu na ostrý odpad.

b) Požádejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o pokyny k likvidaci nádoby.

Pokud Vaše dávka činí 675 mg, opakujte kroky 1 e) až 3 a) u druhého a třetího předplněného pera, dokud si nepodáte plnou dávku.