ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AJOVY 225 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
AJOVY 225 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa preriempita

Una siringa preriempita contiene 225 mg di fremanezumab.

Penna preriempita

Una penna preriempita contiene 225 mg di fremanezumab.

Fremanezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla, con pH pari a 5,5 e osmolalità pari a 320-420 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AJOVY è indicato per la profilassi dell'emicrania in adulti che presentano almeno 4 giorni di emicrania al mese.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'emicrania.

Posologia

Sono disponibili due opzioni di somministrazione:

- 225 mg una volta al mese (somministrazione mensile) oppure
- 675 mg ogni tre mesi (somministrazione trimestrale)

Quando si passa da un regime posologico all'altro, la prima dose del nuovo regime deve essere somministrata il primo giorno stabilito per la somministrazione successiva programmata del regime precedente.

Quando si inizia il trattamento con fremanezumab, il trattamento preventivo concomitante per l'emicrania può proseguire se considerato necessario dal prescrittore (vedere paragrafo 5.1).

Il beneficio del trattamento va valutato entro 3 mesi dopo l'inizio della terapia. La decisione se proseguire o meno il trattamento va presa su base individuale. In seguito si raccomanda di valutare regolarmente la necessità di proseguire il trattamento.

Dimenticanza di una dose
Se si dimentica un'iniezione di fremanezumab il giorno previsto, la somministrazione deve riprendere non appena possibile alla dose e al regime indicati. Non somministrare una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Popolazioni speciali

Anziani
Sono disponibili dati limitati sull'uso di fremanezumab in pazienti di età ≥65 anni. I risultati dell'analisi farmacocinetica di popolazione indicano che non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale o epatica
Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata o compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di AJOVY nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

AJOVY deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione sottocutanea. AJOVY può essere iniettato in zone dell'addome, della coscia o del braccio che non siano dolenti, con lividi, arrossate o indurite. In caso di iniezioni multiple, le sedi di iniezione devono essere alternate.

I pazienti possono effettuarsi le iniezioni da soli se un operatore sanitario ha insegnato loro la tecnica di autoiniezione sottocutanea. Per ulteriori informazioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni di ipersensibilità gravi

Reazioni anafilattiche associate a fremanezumab sono state segnalate raramente (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte delle reazioni si è verificata entro 24 ore dalla somministrazione, anche se alcune reazioni sono state ritardate. I pazienti devono essere informati dei sintomi associati alle reazioni di ipersensibilità. Nel caso in cui si verifichi una grave reazione di ipersensibilità, avviare una terapia appropriata e non proseguire il trattamento con fremanezumab (vedere paragrafo 4.3).

Malattie cardiovascolari maggiori

I pazienti con determinate malattie cardiovascolari maggiori sono stati esclusi dagli studi clinici (vedere paragrafo 5.1). Non sono disponibili dati di sicurezza in questi pazienti.

Eccipienti
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione tra AJOVY e altri farmaci. Sulla base delle caratteristiche di fremanezumab non si prevedono interazioni farmacocinetiche. Inoltre, negli studi clinici, l'uso concomitante di trattamenti per l'emicrania acuta (in particolare analgesici, ergot-derivati e triptani) e di medicinali preventivi per l'emicrania non ha alterato la farmacocinetica di fremanezumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di AJOVY in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di AJOVY durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se fremanezumab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno nei primi giorni dopo la nascita e che poco tempo dopo la loro concentrazione è bassa; di conseguenza, il rischio per i lattanti non può essere escluso in questo breve periodo. In seguito, l'uso di fremanezumab durante l'allattamento può essere preso in considerazione soltanto se clinicamente necessario.

Fertilità

Non esistono dati sulla fertilità nell'uomo. I dati preclinici disponibili non suggeriscono effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AJOVY non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In totale, negli studi registrativi sono stati trattati con AJOVY più di 2 500 pazienti (più di 1 900 anni-paziente). Più di 1 400 pazienti sono stati trattati per almeno 12 mesi.

Le reazioni avverse al farmaco (*adverse drug reactions*, ADR) comunemente segnalate sono state reazioni locali in sede di iniezione (indurimento [17%], eritema [16%] e prurito [2%]).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le ADR osservate negli studi clinici e segnalate nell'esperienza post-marketing sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ogni classe di frequenza, le ADR sono presentate in ordine decrescente di gravità. Le categorie di frequenza sono basate sulla

seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000); molto raro (<1/10 000). All'interno di ciascuna classe, le ADR sono ordinate per frequenza, con le reazioni più frequenti riportate per prime.

Per AJOVY sono state identificate le seguenti ADR (Tabella 1).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	**Frequenza**	**Reazione avversa**
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità, quali eruzione cutanea, prurito, orticaria e tumefazione
	Raro	Reazione anafilattica
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione
		Indurimento in sede di iniezione
		Eritema in sede di iniezione
	Comune	Prurito in sede di iniezione
	Non comune	Eruzione cutanea in sede di iniezione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione
Le reazioni locali osservate più frequentemente in sede di iniezione sono state dolore, indurimento ed eritema. Tutte le reazioni locali in sede di iniezione sono state transitorie e prevalentemente di gravità da lieve a moderata. Dolore, indurimento ed eritema sono stati generalmente osservati immediatamente dopo l'iniezione, mentre prurito ed eruzione cutanea sono comparsi entro una mediana rispettivamente di 24 e 48 ore. Tutte le reazioni in sede di iniezione si sono risolte, la maggior parte entro poche ore o giorni. Le reazioni in sede di iniezione generalmente non hanno comportato la sospensione del medicinale.

Reazioni di ipersensibilità gravi
Reazioni anafilattiche sono state segnalate raramente. Queste reazioni si sono verificate prevalentemente entro 24 ore dalla somministrazione, anche se alcune reazioni sono state ritardate.

Immunogenicità
In studi controllati verso placebo, lo 0,4% dei pazienti (6 su 1 701) trattati con fremanezumab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA). Il titolo delle risposte anticorpali era basso. Uno di questi 6 pazienti ha sviluppato anticorpi neutralizzanti. Con 12 mesi di trattamento, gli ADA sono stati rilevati nel 2,3% dei pazienti (43 su 1 888) con lo 0,95% dei pazienti che ha sviluppato anticorpi neutralizzanti. La sicurezza e l'efficacia di fremanezumab non sono state influenzate dallo sviluppo di ADA.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Nelle sperimentazioni cliniche sono state somministrate per via endovenosa dosi fino a 2 000 mg senza la comparsa di tossicità limitanti la dose. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare

il paziente per eventuali segni e sintomi di reazioni avverse e di fornire un appropriato trattamento sintomatico, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, antagonisti del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP). Codice ATC: N02CD03.

Meccanismo d'azione

Fremanezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG2Δa/kappa derivato da un precursore murino. Fremanezumab si lega selettivamente al ligando del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) e impedisce a entrambe le isoforme del CGRP (α- e β-CGRP) di legarsi al recettore del CGRP. Sebbene non sia noto il meccanismo esatto d'azione attraverso il quale fremanezumab previene gli attacchi di emicrania, si ritiene che la prevenzione dell'emicrania sia dovuta al suo effetto di modulazione del sistema trigeminale. È stato osservato che i livelli di CGRP aumentano in modo significativo durante l'emicrania e tornano a valori normali quando la cefalea si allevia.

Fremanezumab è altamente specifico per il CGRP e non si lega a membri della famiglia strettamente correlati (ad es. amilina, calcitonina, intermedina e adrenomedullina).

Efficacia e sicurezza clinica

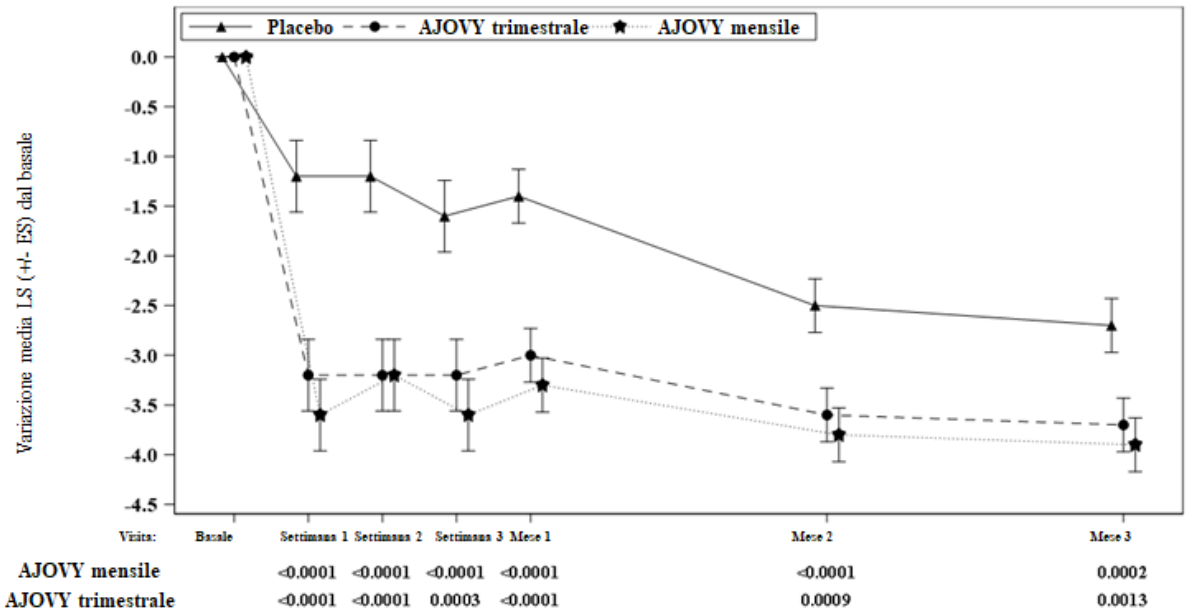
L'efficacia di fremanezumab è stata valutata in due studi randomizzati, della durata di 12 settimane, in doppio cieco, controllati verso placebo, di fase III, su pazienti adulti affetti da emicrania episodica (Studio 1) e cronica (Studio 2). I pazienti arruolati presentavano un'anamnesi di almeno 12 mesi di emicrania (con e senza aura) secondo i criteri diagnostici dell'*International Classification of Headache Disorders* (ICHD-III). Sono stati esclusi i pazienti anziani (>70 anni), i pazienti che usavano oppioidi o barbiturici per più di 4 giorni al mese e i pazienti con infarto miocardico, accidente cerebrovascolare ed eventi tromboembolici pregressi.

Studio sull'emicrania episodica (Studio 1)
L'efficacia di fremanezumab è stata valutata nell'emicrania episodica in uno studio randomizzato, multicentrico, della durata di 12 settimane, controllato verso placebo, in doppio cieco (Studio 1). Nello studio sono stati inclusi pazienti con anamnesi di emicrania episodica (meno di 15 giorni di cefalea al mese). In totale, 875 pazienti (742 donne e 133 uomini) sono stati randomizzati a uno dei tre bracci seguenti: 675 mg di fremanezumab ogni tre mesi (trimestrale, n=291), 225 mg di fremanezumab una volta al mese (mensile, n=290) o somministrazione mensile di placebo (n=294), tutti per iniezione sottocutanea. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano equilibrate e comparabili tra i bracci di studio. I pazienti avevano un'età mediana di 42 anni (intervallo: da 18 a 70 anni); l'85% era di sesso femminile e l'80% era bianco. La frequenza media dell'emicrania al basale era di circa 9 giorni al mese. Ai pazienti era concesso l'uso di trattamenti per la cefalea acuta durante lo studio. A un sottogruppo di pazienti (21%) era anche concesso utilizzare un medicinale preventivo concomitante comunemente utilizzato (beta-bloccanti, calcio-antagonista/benzocicloeptene, antidepressivi, anticonvulsivanti). In totale, il 19% dei pazienti aveva precedentemente utilizzato topiramato. 791 pazienti in totale hanno completato il periodo di trattamento in doppio cieco di 12 settimane.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione media dal basale del numero mensile medio di giorni di emicrania durante il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco. Gli endpoint secondari principali erano il raggiungimento di una riduzione rispetto al basale di almeno il 50% dei giorni mensili di emicrania (tasso di responder al 50%), la variazione media rispetto al basale del punteggio MIDAS riferito dai pazienti e la variazione rispetto al basale del numero mensile medio di giorni di assunzione di medicinali per la cefalea acuta. Sia il regime di somministrazione mensile sia quello trimestrale di fremanezumab hanno dimostrato un miglioramento statisticamente e clinicamente

significativo degli endpoint principali dal basale rispetto al placebo (vedere la Tabella 2). L'effetto si è verificato già nel primo mese e si è prolungato per tutto il periodo di trattamento (vedere la Figura 1).

Figura 1: Variazione media dal basale del numero mensile medio di giorni di emicrania per lo Studio 1



Media al basale (numero medio mensile di giorni di emicrania): placebo: 9,1, AJOVY trimestrale: 9,2, AJOVY mensile: 8,9.

Tabella 2: Esiti principali di efficacia nello Studio 1 sull'emicrania episodica

Endpoint di efficacia	**Placebo** (n=290)	**Fremanezumab 675 mg ogni tre mesi** (n=288)	**Fremanezumab 225 mg al mese** (n=287)
MMD Variazione media[a] (IC 95%) DT (IC 95%)[b] Basale (DS)	 -2,2 (-2,68; -1,71) - 9,1 (2,65)	 -3,4 (-3,94; -2,96) -1,2 (-1,74; -0,69) 9,2 (2,62)	 -3,7 (-4,15; -3,18) -1,4 (-1,96; -0,90) 8,9 (2,63)
Valore p (rispetto a placebo)[a]	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*
MHD Variazione media[a] (IC 95%) DT (IC 95%)[b] Basale (DS)	 -1,5 (-1,88; -1,06) - 6,9 (3,13)	 -3,0 (-3,39; -2,55) -1,5 (-1,95; -1,02) 7,2 (3,14)	 -2,9 (-3,34; -2,51) -1,5 (-1,92; -0,99) 6,8 (2,90)
Valore p (rispetto a placebo)[a]	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*
Tasso di responder al 50% per MMD Percentuale [%]	 27,9%	 44,4%	 47,7%
Valore p (rispetto a placebo)	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*
Tasso di responder al 75% per MMD Percentuale [%]	 9,7%	 18,4%	 18,5%
Valore p (rispetto a placebo)	-	*p=0,0025*	*p=0,0023*
MIDAS totale			

Variazione media[a] (IC 95%) Basale (DS)	-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)
Valore p (rispetto a placebo)[a]	-	*p=0,0023*	*p<0,0001*
MAHMD Variazione media[a] (IC 95%) DT (IC 95%)[b] Basale (DS)	 -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)
Valore p (rispetto a placebo)[a]	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*

IC = intervallo di confidenza; MAHMD = giorni mensili di assunzione di medicinali per la cefalea acuta (*monthly acute headache medication days*); MHD = giorni mensili di cefalea (*monthly headache days*) di gravità almeno moderata; MIDAS = valutazione dell'invalidità per emicrania (*Migraine Disability Assessment*); MMD = giorni mensili di emicrania (*monthly migraine days*); DS = deviazione standard; DT = differenza tra i trattamenti

[a] Per tutti gli endpoint, la variazione media e gli IC sono basati sul modello ANCOVA che includeva trattamento, sesso, regione e uso al basale di medicinali preventivi (sì/no) come effetti fissi e valore corrispondente al basale e anni dalla comparsa dell'emicrania come covariate.

[b] La differenza tra i trattamenti si basa sull'analisi MMRM con trattamento, sesso, regione e uso al basale di medicinali preventivi (sì/no), mese e mese di trattamento come effetti fissi e valore corrispondente al basale e anni dalla comparsa dell'emicrania come covariate.

Nei pazienti trattati in concomitanza con un altro medicinale preventivo dell'emicrania, la differenza tra i trattamenti in termini di riduzione dei giorni mensili di emicrania (MMD) osservata tra fremanezumab 675 mg ogni tre mesi e placebo è stata di -1,8 giorni (IC 95%: -2,95; -0,55) e tra fremanezumab 225 mg una volta al mese e placebo è stata di -2,0 giorni (IC 95%: -3,21; -0,86).

Nei pazienti che avevano usato precedentemente topiramato, la differenza tra i trattamenti in termini di riduzione dei giorni mensili di emicrania (MMD) osservata tra fremanezumab 675 mg ogni tre mesi e placebo è stata di -2,3 giorni (IC 95%: -3,64; -1,00) e tra fremanezumab 225 mg una volta al mese e placebo è stata di -2,4 giorni (IC 95%: -3,61; -1,13).

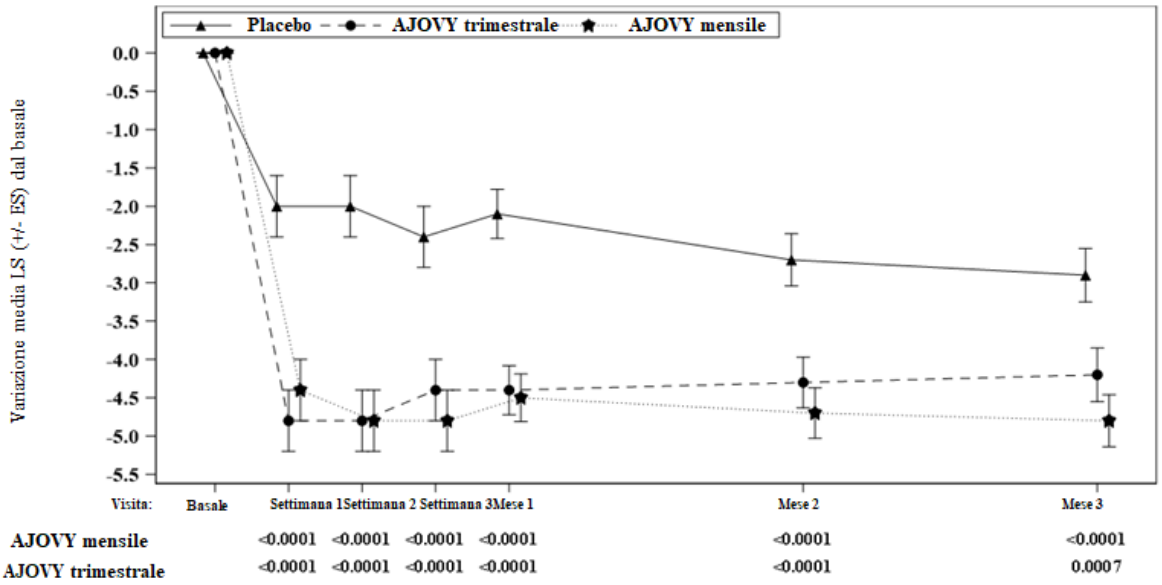
Studio sull'emicrania cronica (Studio 2)

Fremanezumab è stato valutato nell'emicrania cronica in uno studio randomizzato, multicentrico, della durata di 12 settimane, controllato verso placebo, in doppio cieco (Studio 2). La popolazione dello studio includeva adulti con anamnesi di emicrania cronica (15 o più giorni di cefalea al mese). In totale, 1 130 pazienti (991 donne e 139 uomini) sono stati randomizzati a uno dei tre bracci seguenti: dose iniziale di 675 mg di fremanezumab, seguita da 225 mg di fremanezumab una volta al mese (mensile, n=379), 675 mg di fremanezumab ogni tre mesi (trimestrale, n=376) o somministrazione mensile di placebo (n=375), tutti per iniezione sottocutanea. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano equilibrate e comparabili tra i bracci di studio. I pazienti avevano un'età mediana di 41 anni (intervallo: da 18 a 70 anni); l'88% era di sesso femminile e il 79% era bianco. La frequenza media della cefalea al basale era di circa 21 giorni al mese (di cui 13 di gravità almeno moderata). Ai pazienti era concesso l'uso di trattamenti per la cefalea acuta durante lo studio. A un sottogruppo di pazienti (21%) era anche concesso utilizzare un medicinale preventivo concomitante comunemente utilizzato (beta-bloccanti, calcio-antagonista/benzocicloeptene, antidepressivi, anticonvulsivanti). In generale, il 30% dei pazienti aveva precedentemente utilizzato topiramato e il 15% tossina onabotulinica A. In totale, hanno completato il periodo di trattamento in doppio cieco di 12 settimane 1 034 pazienti.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione media rispetto al basale del numero mensile medio di giorni di cefalea di gravità almeno moderata durante il periodo di trattamento di 12 settimane. Gli endpoint secondari principali erano il raggiungimento di una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale dei giorni mensili di cefalea di gravità almeno moderata (tasso di responder al 50%), la variazione media rispetto al basale del punteggio HIT-6 riferito dai pazienti e la variazione rispetto al

basale del numero mensile medio di giorni di assunzione di medicinali per la cefalea acuta. Sia il regime di somministrazione mensile sia quello trimestrale di fremanezumab hanno dimostrato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo degli endpoint principali dal basale rispetto al placebo (vedere la Tabella 3). L'effetto si è verificato già nel primo mese e si è prolungato per tutto il periodo di trattamento (vedere la Figura 2).

Figura 2: Variazione media rispetto al basale del numero mensile medio di giorni di cefalea di gravità almeno moderata per lo Studio 2



Media al basale (numero medio mensile di giorni di cefalea di gravità almeno moderata): placebo: 13,3, AJOVY trimestrale: 13,2, AJOVY mensile: 12,8.

Tabella 3: Esiti principali di efficacia nello Studio 2 sull'emicrania cronica

Endpoint di efficacia	**Placebo** (n=371)	**Fremanezumab 675 mg ogni tre mesi** (n=375)	**Fremanezumab 225 mg al mese con dose iniziale di 675 mg** (n=375)
MHD Variazione media[a] (IC 95%) DT (IC 95%)[b] Basale (DS)	-2,5 (-3,06; -1,85) - 13,3 (5,80)	-4,3 (-4,87; -3,66) -1,8 (-2,45; -1,13) 13,2 (5,45)	-4,6 (-5,16; -3,97) -2,1 (-2,77; -1,46) 12,8 (5,79)
Valore p (rispetto a placebo)[a]	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*
MMD Variazione media[a] (IC 95%) DT (IC 95%)[b] Basale (DS)	-3,2 (-3,86; -2,47) - 16,3 (5,13)	-4,9 (-5,59; -4,20) -1,7 (-2,44; -0,92) 16,2 (4,87)	-5,0 (-5,70; -4,33) -1,9 (-2,61; -1,09) 16,0 (5,20)
Valore p (rispetto a placebo)[a]	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*
Tasso di responder al 50% per MHD Percentuale [%]	18,1%	37,6%	40,8%
Valore p (rispetto a placebo)	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*
Tasso di responder al 75% per MHD			

Percentuale [%]	7,0%	14,7%	15,2%
Valore p (rispetto a placebo)	-	*p=0,0008*	*p=0,0003*
HIT-6 totale Variazione media[a] (IC 95%) Basale (DS)	 -4,5 (-5,38; -3,60) 64,1 (4,79)	 -6,4 (-7,31; -5,52) 64,3 (4,75)	 -6,7 (-7,71; -5,97) 64,6 (4,43)
Valore p (rispetto a placebo)[a]	-	*p=0,0001*	*p<0,0001*
MAHMD Variazione media[a] (IC 95%) DT (IC 95%)[b] Basale (DS)	 -1,9 (-2,48; -1,28) - 13,0 (6,89)	 -3,7 (-4,25; -3,06) -1,7 (-2,40; -1,09) 13,1 (6,79)	 -4,2 (-4,79; -3,61) -2,3 (-2,95, -1,64) 13,1 (7,22)
Valore p (rispetto a placebo)[a]	-	*p<0,0001*	*p<0,0001*

IC = intervallo di confidenza; HIT-6 = test dell'impatto della cefalea (*Headache Impact Test*); MAHMD = giorni mensili di assunzione di medicinali per la cefalea acuta (*monthly acute headache medication days*); MHD = giorni mensili di cefalea (*monthly headache days*) di gravità almeno moderata; MMD = giorni mensili di emicrania (*monthly migraine days*); DS = deviazione standard; DT = differenza tra i trattamenti

[a] Per tutti gli endpoint, la variazione media e gli IC sono basati sul modello ANCOVA che includeva trattamento, sesso, regione e uso al basale di medicinali preventivi (sì/no) come effetti fissi e valore corrispondente al basale e anni dalla comparsa dell'emicrania come covariate.

[b] La differenza tra i trattamenti si basa sull'analisi MMRM con trattamento, sesso, regione e uso al basale di medicinali preventivi (sì/no), mese e mese di trattamento come effetti fissi e valore corrispondente al basale e anni dalla comparsa dell'emicrania come covariate.

Nei pazienti trattati in concomitanza con un altro medicinale preventivo dell'emicrania, la differenza tra i trattamenti in termini di riduzione dei giorni mensili di cefalea (MHD) di gravità almeno moderata osservata tra fremanezumab 675 mg ogni tre mesi e placebo è stata di -1,3 giorni (IC 95%: -2,66; 0,03) e tra fremanezumab 225 mg una volta al mese con dose iniziale di 675 mg e placebo è stata di -2,0 giorni (IC 95%: -3,27; -0,67).

Nei pazienti che avevano usato precedentemente topiramato, la differenza tra i trattamenti in termini di riduzione dei giorni mensili di cefalea (MHD) di gravità almeno moderata osservata tra fremanezumab 675 mg ogni tre mesi e placebo è stata di -2,7 giorni (IC 95%: -3,88; -1,51) e tra fremanezumab 225 mg una volta al mese con dose iniziale di 675 mg e placebo è stata di -2,9 giorni (IC 95%: -4,10; -1,78). Nei pazienti che avevano precedentemente usato tossina onabotulinica A, la differenza tra i trattamenti in termini di riduzione dei giorni mensili di cefalea (MHD) di gravità almeno moderata osservata tra fremanezumab 675 mg ogni tre mesi e placebo è stata di -1,3 giorni (IC 95%: -3,01; -0,37) e tra fremanezumab 225 mg una volta al mese con dose iniziale di 675 mg e placebo è stata di -2,0 giorni (IC 95%: -3,84; -0,22).

Il 52% circa dei pazienti dello studio ha abusato dei medicinali per la cefalea acuta. La differenza tra i trattamenti in termini di riduzione dei giorni mensili di cefalea (MHD) di gravità almeno moderata osservata tra fremanezumab 675 mg ogni tre mesi e placebo in questi pazienti è stata di -2,2 giorni (IC 95%: -3,14; -1,22) e tra fremanezumab 225 mg una volta al mese con dose iniziale di 675 mg e placebo è stata di -2,7 giorni (IC 95%: -3,71; -1,78).

Studio a lungo termine (Studio 3)

Per tutti i pazienti affetti da emicrania episodica e cronica, l'efficacia è stata mantenuta per tutti i 12 mesi aggiuntivi dello studio a lungo termine (Studio 3), in cui i pazienti hanno ricevuto 225 mg di fremanezumab una volta al mese o 675 mg ogni tre mesi. Il 79% dei pazienti ha completato il periodo di trattamento di 12 mesi dello Studio 3. Mettendo insieme i due regimi posologici, dopo 15 mesi è stata osservata una riduzione di 6,6 giorni di emicrania al mese rispetto al basale dello Studio 1 e dello Studio 2. Il 61% dei pazienti che hanno completato lo Studio 3 ha raggiunto una risposta del 50%

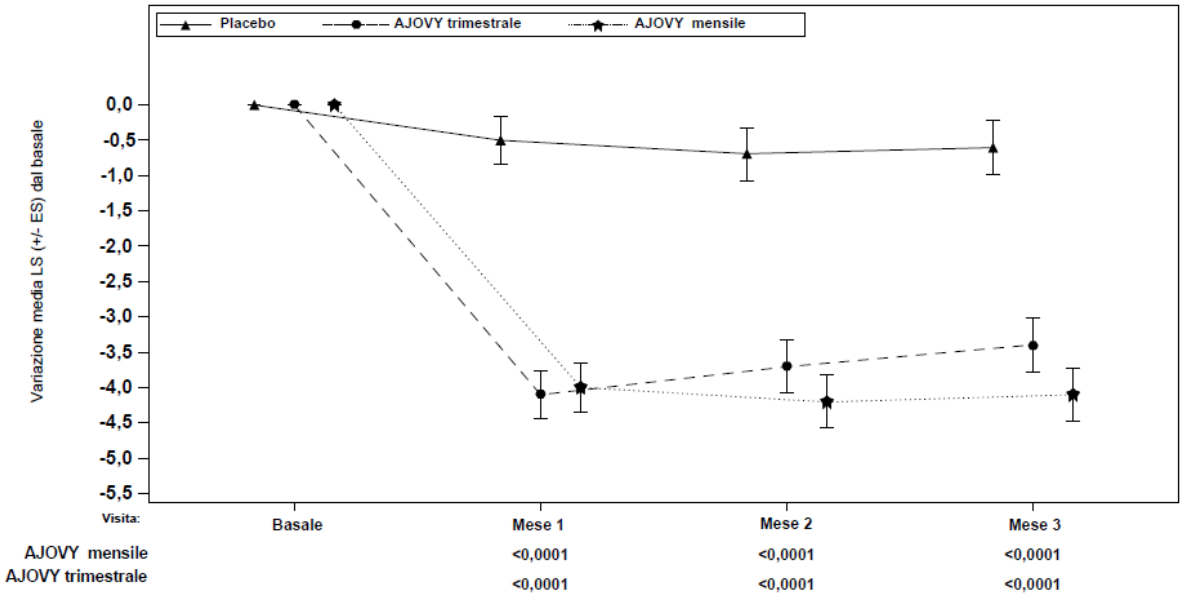
nell’ultimo mese dello studio. Durante il periodo di trattamento combinato di 15 mesi non sono stati segnalati problemi di sicurezza.

Fattori intrinseci ed estrinseci
L’efficacia e la sicurezza di fremanezumab sono state dimostrate indipendentemente da età, sesso, etnia, uso di medicinali preventivi concomitanti (beta-bloccanti, calcio-antagonista/benzocicloeptene, antidepressivi, anticonvulsivanti), uso precedente di topiramato o di tossina onabotulinica A per l’emicrania e abuso di medicinali per la cefalea acuta.
Sono disponibili dati limitati sull’uso di fremanezumab in pazienti di età ≥65 anni (2% dei pazienti).

Emicrania difficile da trattare
L’efficacia e la sicurezza di fremanezumab in un totale di 838 pazienti affetti da emicrania episodica e cronica con risposta inadeguata documentata al trattamento precedente con 2-4 classi di medicinali preventivi per l’emicrania sono state valutate nel corso di uno studio randomizzato (Studio 4), composto da un periodo di trattamento della durata di 12 settimane, controllato verso placebo, in doppio cieco, seguito da un periodo di trattamento della durata di 12 settimane, in aperto.

L’endpoint primario di efficacia era la variazione media dal basale del numero mensile medio di giorni di emicrania durante il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco. Gli endpoint secondari principali erano il raggiungimento di una riduzione rispetto al basale di almeno il 50% dei giorni mensili di emicrania, la variazione media rispetto al basale del numero mensile medio di giorni di cefalea di gravità almeno moderata, e la variazione rispetto al basale del numero mensile medio di giorni di assunzione di medicinali per la cefalea acuta. Sia il regime di somministrazione mensile sia quello trimestrale di fremanezumab hanno dimostrato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo degli endpoint principali dal basale rispetto al placebo. Pertanto, i risultati dello Studio 4 sono coerenti con i riscontri principali dei precedenti studi di efficacia e in aggiunta dimostrano efficacia nell’emicrania difficile da trattare, compresa la riduzione media nei giorni di emicrania mensile (monthly migraine days, MMD) di -3,7 (95% IC: -4,38; -3,05) con fremanezumab trimestralmente e -4,1 (95% IC: -4,73; -3,41) con fremanezumab mensilmente rispetto a -0,6 (95% IC: -1,25; 0,07) nei pazienti trattati con placebo. Il 34% dei pazienti trattati con fremanezumab trimestralmente e il 34% dei pazienti trattati con fremanezumab mensilmente hanno raggiunto almeno il 50% di riduzione nei MMD, rispetto al 9% nei pazienti trattati con placebo ($p<0,0001$) durante il periodo di trattamento di 12 settimane. L’effetto si è verificato già nel primo mese e si è prolungato per tutto il periodo di trattamento (vedere la Figura 3). Durante il periodo di trattamento di 6 mesi non sono stati segnalati problemi di sicurezza.

Figura 3: Variazione media dal basale del numero mensile medio di giorni di emicrania per lo Studio 4



Media al basale (numero medio mensile di giorni di emicrania): placebo: 14,4, AJOVY trimestrale: 14,1, AJOVY mensile: 14,1.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con AJOVY in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione delle cefalee emicraniche (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo singole somministrazioni sottocutanee di 225 mg e 675 mg di fremanezumab, il tempo mediano alle concentrazioni massime (t_{max}) nei soggetti sani è stato di 5-7 giorni. La biodisponibilità assoluta di fremanezumab dopo somministrazione sottocutanea di 225 mg e 900 mg in soggetti sani è stata compresa tra il 55% (±DS del 23%) e il 66% (±DS del 26%). La proporzionalità alla dose, in base alla farmacocinetica di popolazione, è stata osservata tra 225 mg e 675 mg. Lo stato stazionario è stato raggiunto entro approssimativamente 168 giorni (6 mesi circa) a seguito dei regimi posologici di 225 mg al mese e 675 mg ogni tre mesi. Il tasso di accumulo mediano, basato sui regimi posologici una volta al mese e una volta ogni tre mesi, è rispettivamente di circa 2,4 e 1,2.

Distribuzione

Presumendo una biodisponibilità stimata in base ai modelli del 66% (±DS del 26%) per la popolazione di pazienti, il volume di distribuzione in un paziente tipico è stato di 3,6 L (35,1 % CV) dopo somministrazione sottocutanea di 225 mg, 675 mg e 900 mg di fremanezumab.

Biotrasformazione

Come avviene per altri anticorpi monoclonali, si prevede che fremanezumab sia degradato mediante proteolisi enzimatica in piccoli peptidi e aminoacidi.

Eliminazione

Presumendo una biodisponibilità stimata in base ai modelli del 66% (±DS del 26%) per la popolazione di pazienti, la clearance centrale in un paziente tipico è stata di 0,09 L/die (23,4 % CV) dopo somministrazione sottocutanea di 225 mg, 675 mg e 900 mg di fremanezumab. I piccoli peptidi e gli aminoacidi formati possono essere riutilizzati dal corpo per la sintesi *de novo* di proteine o essere escreti dai reni. Fremanezumab ha un'emivita stimata di 30 giorni.

Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica di popolazione che ha esaminato età, etnia, sesso e peso è stata condotta sui dati di 2 546 soggetti. È prevista un'esposizione all'incirca doppia nel quartile di peso corporeo più basso (da 43,5 a 60,5 kg) rispetto al quartile di peso corporeo più alto (da 84,4 a 131,8 kg). Il peso corporeo, però, non ha avuto effetti osservati sull'efficacia clinica in base ad analisi esposizione-risposta in pazienti affetti da emicrania episodica e cronica. Non sono richiesti aggiustamenti della dose per fremanezumab. Non sono disponibili dati sulla correlazione esposizione-efficacia in soggetti con peso corporeo >132 kg.

Compromissione renale o epatica
Poiché non è noto che gli anticorpi monoclonali siano eliminati attraverso vie renali o metabolizzati nel fegato, la compromissione renale ed epatica non dovrebbe avere effetti sulla farmacocinetica di fremanezumab. Non sono stati studiati pazienti con compromissione renale severa (eGFR <30 mL/min/1,73m^2). L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati integrati degli studi clinici su AJOVY non ha rivelato una differenza nella farmacocinetica di fremanezumab in pazienti con compromissione renale o epatica da lieve a moderata rispetto a quelli con funzione renale o epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Poiché fremanezumab è un anticorpo monoclonale, non sono stati condotti studi di genotossicità o potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
Saccarosio
Acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) disodico diidrato
Polisorbato 80 (E 433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Siringa preriempita

3 anni

Penna preriempita

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.
Tenere le siringhe preriempite o le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
AJOVY può essere conservato fuori dal frigorifero per un massimo di 7 giorni a una temperatura massima di 30 °C. AJOVY deve essere eliminato se è rimasto fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.
Una volta conservato a temperatura ambiente, non rimettere in frigorifero.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita

1,5 mL di soluzione in una siringa di vetro di tipo I da 2,25 mL con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e ago.

Confezioni da 1 o 3 siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Penna preriempita

Penna preriempita contenente 1,5 mL di soluzione in una siringa di vetro di tipo I da 2,25 mL con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e ago.

Confezioni da 1 o 3 penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso

È necessario seguire attentamente le istruzioni dettagliate per l'uso fornite alla fine del foglio illustrativo.
La siringa preriempita e la penna preriempita sono esclusivamente per uso singolo.
AJOVY non deve essere utilizzato se la soluzione è torbida, ha cambiato colore o contiene particelle.
AJOVY non deve essere utilizzato se la soluzione è stata congelata.
La siringa preriempita e la penna preriempita non devono essere agitate.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Siringa preriempita

EU/1/19/1358/001 - 1 siringa preriempita
EU/1/19/1358/002 - 3 siringhe preriempite

Penna preriempita

EU/1/19/1358/003 - 1 penna preriempita
EU/1/19/1358/004 - 3 penne preriempite

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 marzo 2019
Data del rinnovo più recente: 6 novembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

CELLTRION Inc.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Repubblica di Corea

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Stati Uniti

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AJOVY 225 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
fremanezumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 225 mg di fremanezumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) disodico diidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita con 1,5 mL di soluzione
3 siringhe preriempite con 1,5 mL di soluzione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo
Solo per uso singolo.

APRIRE QUI
SOLLEVARE QUI

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
AJOVY deve essere eliminato se è rimasto fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1358/001 1 siringa preriempita
EU/1/19/1358/002 3 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AJOVY Siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AJOVY 225 mg preparazione iniettabile
fremanezumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AJOVY 225 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
fremanezumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una penna preriempita contiene 225 mg di fremanezumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) disodico diidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 penna preriempita con 1,5 mL di soluzione
3 penne preriempite con 1,5 mL di soluzione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo
Solo per uso singolo.

APRIRE QUI
SOLLEVARE QUI

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
AJOVY deve essere eliminato se è rimasto fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1358/003 1 penna preriempita
EU/1/19/1358/004 3 penne preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AJOVY Penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AJOVY 225 mg preparazione iniettabile
fremanezumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

AJOVY 225 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
fremanezumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è AJOVY e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare AJOVY
3. Come usare AJOVY
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AJOVY
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è AJOVY e a cosa serve

Cos'è AJOVY
AJOVY è un medicinale contenente il principio attivo fremanezumab, un anticorpo monoclonale, cioè un tipo di proteina che riconosce un bersaglio specifico nell'organismo e si lega a esso.

Come agisce AJOVY
Una sostanza presente nell'organismo, denominata peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), svolge un ruolo importante nell'emicrania. Fremanezumab si lega al CGRP, impedendogli di agire. La riduzione dell'attività del CGRP riduce gli attacchi di emicrania.

A cosa serve AJOVY
AJOVY è usato per la prevenzione dell'emicrania in adulti che presentano almeno 4 giorni di emicrania al mese.

Quali sono i benefici dell'uso di AJOVY
AJOVY riduce la frequenza degli attacchi di emicrania e i giorni di cefalea. Questo medicinale riduce anche la disabilità associata all'emicrania e il fabbisogno di medicinali per il trattamento degli attacchi di emicrania.

2. Cosa deve sapere prima di usare AJOVY

Non usi AJOVY
Non usi questo medicinale se è allergico a fremanezumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all'infermiere se presenta segni di una grave reazione allergica, ad esempio difficoltà a respirare, tumefazione delle labbra e della lingua o eruzione cutanea severa dopo l'iniezione di AJOVY. Queste reazioni possono manifestarsi entro 24 ore dopo l'uso di AJOVY, ma a volte possono essere ritardate.

Informi il medico se ha o ha avuto una malattia cardiovascolare (problemi al cuore e ai vasi sanguigni) prima di utilizzare questo medicinale, perché AJOVY non è stato studiato nei pazienti con determinate malattie cardiovascolari.

Bambini e adolescenti
AJOVY non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e AJOVY
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. È preferibile evitare l'uso di AJOVY durante la gravidanza, perché gli effetti di questo medicinale sulle donne in gravidanza non sono noti.

Se sta allattando con latte materno o sta pianificando di allattare, si rivolga al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale. Deciderà insieme al medico se utilizzare AJOVY durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non si prevedono effetti da parte di questo medicinale sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

AJOVY contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare AJOVY

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Legga attentamente le "Istruzioni per l'uso" della siringa preriempita prima di usare AJOVY.

Quanto e quando iniettare
Il medico discuterà e deciderà con lei il programma di somministrazione più appropriato. Vi sono due opzioni di somministrazione alternative raccomandate:
- una iniezione (225 mg) una volta al mese (somministrazione mensile), oppure
- tre iniezioni (675 mg) ogni 3 mesi (somministrazione trimestrale)

Se deve iniettarsi la dose da 675 mg, effettui le tre iniezioni una dopo l'altra in tre sedi di iniezione diverse.

AJOVY viene somministrato mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Il medico o l'infermiere spiegherà a lei o alla persona che la assiste come praticare l'iniezione. Non si inietti AJOVY prima che lei o la persona che la assiste non sia stato addestrato dal medico o dall'infermiere.

Usi un metodo, per esempio annotazioni su un calendario o un diario, come promemoria per aiutarsi a ricordare la dose successiva in modo da non saltare una dose o somministrare una dose a distanza troppo ravvicinata da quella precedente.

Se usa più AJOVY di quanto deve
Se ha usato più AJOVY di quanto deve, informi il medico.

Se dimentica di usare AJOVY o salta una dose
Se ha saltato una dose di AJOVY, inietti la dose saltata non appena possibile. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se non è sicuro di quando iniettare AJOVY, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)
Dolore, indurimento o arrossamento in sede di iniezione

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)
Sensazione di prurito in sede di iniezione

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)
Eruzione cutanea in sede di iniezione
Reazioni allergiche, quali eruzione cutanea, tumefazione oppure orticaria

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)
Reazioni allergiche gravi (i segni possono comprendere difficoltà a respirare, tumefazione delle labbra e della lingua o eruzione cutanea grave) (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AJOVY

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della siringa e sulla scatola esterna dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Questo medicinale può essere tolto dal frigorifero e conservato a una temperatura massima di 30 °C per un periodo massimo di 7 giorni. Il medicinale deve essere eliminato se è rimasto fuori dal frigorifero per più di 7 giorni. Una volta conservato a temperatura ambiente, non rimettere in frigorifero.

Non usi questo medicinale se nota che la scatola esterna è stata manomessa, la siringa è danneggiata o il medicinale è torbido, ha cambiato colore o contiene particelle.

La siringa è solo per uso singolo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AJOVY
- Il principio attivo è fremanezumab.
  Ogni siringa preriempita contiene 225 mg di fremanezumab.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) disodico diidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di AJOVY e contenuto della confezione
AJOVY è una soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) contenuta in una siringa preriempita con un ago di iniezione fisso in un blister. AJOVY è una soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla. Ogni siringa preriempita contiene 1,5 mL di soluzione.

AJOVY è disponibile in confezioni contenenti 1 o 3 siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano disponibili nel suo Paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Germania

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

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

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Istruzioni per l'uso

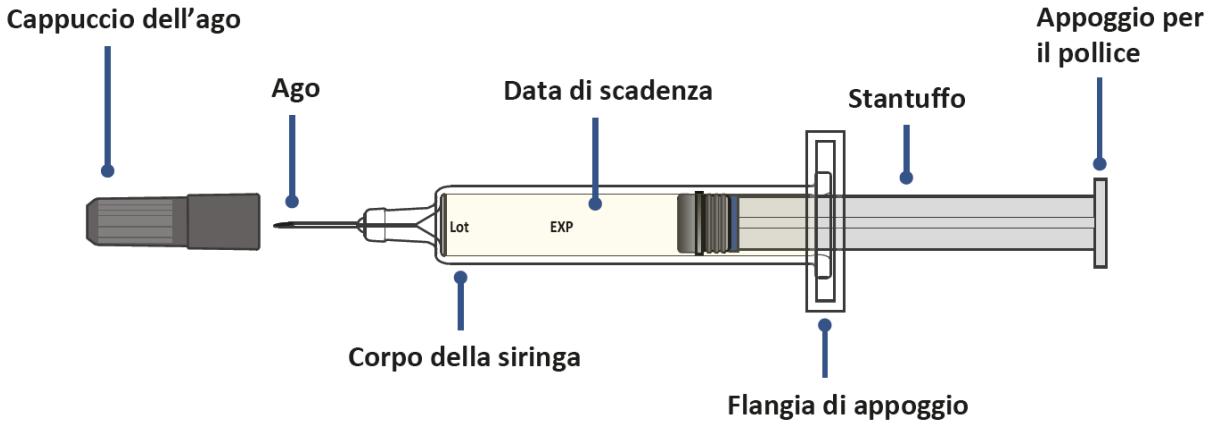
AJOVY 225 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
fremanezumab

Prima di usare la siringa preriempita di AJOVY, leggere e seguire attentamente le seguenti istruzioni dettagliate.

Informazioni importanti:

- Legga attentamente il foglio illustrativo di AJOVY per saperne di più sul medicinale.
- **Non** tiri indietro lo stantuffo in alcun momento in quanto la siringa preriempita potrebbe rompersi.
- **Non** agiti la siringa preriempita.
- Se la scatola contiene siringhe preriempite non utilizzate**, la rimetta immediatamente in frigorifero.**

Parti della siringa preriempita di AJOVY



Passaggio 1: Preparazione all'iniezione

a) Riunire i seguenti prodotti per l'iniezione:
- 1 o 3 siringhe preriempite di AJOVY per effettuare 1 o 3 iniezioni a seconda della dose
- 1 tampone di alcool per ogni iniezione
- 1 compressa di garza o batuffolo di cotone per ogni iniezione
- 1 contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti o resistente alla foratura

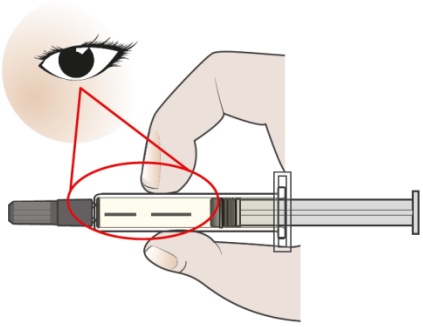
b) Mettere i prodotti che ha riunito su una superficie piana pulita.

c) Attendere 30 minuti perché AJOVY raggiunga la temperatura ambiente al fine di ridurre il fastidio durante l'iniezione.
- **Non** lasciare la siringa preriempita alla luce solare diretta.
- **Non** riscaldare la siringa preriempita in forno a microonde o con altre fonti di calore.
- **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago.

d) Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarle bene con un asciugamano pulito.

e) Ispezionare la siringa preriempita di AJOVY.
- Controllare l'etichetta della siringa. Assicurarsi che il nome AJOVY compaia sull'etichetta.
- Verificare che il medicinale all'interno della siringa sia limpido e da incolore a leggermente giallo.
- Nella siringa preriempita possono essere presenti piccole bolle d'aria. È normale.

- **Non** usi la siringa preriempita se si accorge che:
  - La siringa sembra danneggiata.
  - La data di scadenza è passata o la siringa preriempita è rimasta fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.
  - Il medicinale è torbido, ha cambiato colore o contiene particelle.



f) Scegliere la zona di iniezione.

- **Scegliere** la zona di iniezione tra:
  - La **zona della pancia** (addome), evitando i 5 cm intorno all'ombelico
  - La **parte anteriore delle cosce**, circa 5 cm sopra il ginocchio e 5 cm sotto l'inguine
  - La **parte posteriore delle braccia**, nelle zone carnose della parte posteriore superiore
- Se sono necessarie più iniezioni, le si possono effettuare nella stessa zona o in zone diverse (addome, coscia, braccio), evitando però lo stesso identico punto.

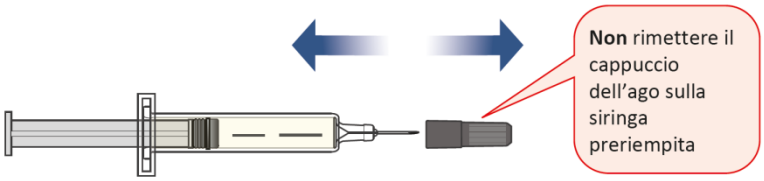
g) Pulire la zona di iniezione.

- Pulire la zona scelta per l'iniezione usando un tampone di alcool nuovo.
- Attendere 10 secondi per permettere alla pelle di asciugarsi prima di effettuare l'iniezione.
- **Non** iniettare AJOVY in una zona dolorante, arrossata, calda, con lividi, indurita, con tatuaggi o con cicatrici o smagliature.

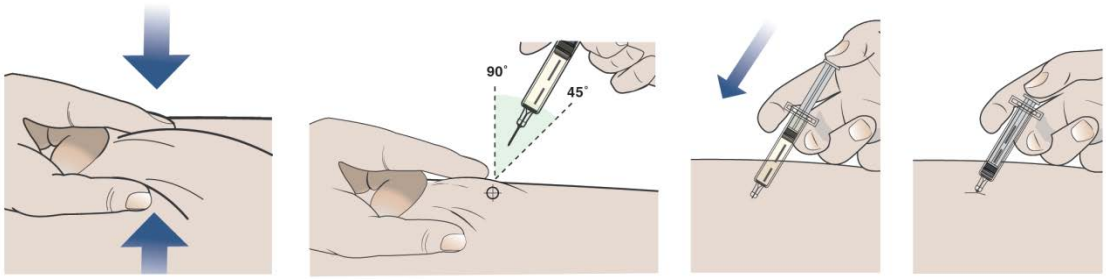
Passaggio 2: Come effettuare l'iniezione

a) Solo quando si è pronti per effettuare l'iniezione, togliere il cappuccio dell'ago tirandolo diritto e gettarlo.

- **Non** rimettere il cappuccio dell'ago sulla siringa preriempita, per evitare lesioni e infezioni.
- **Non** toccare l'ago.

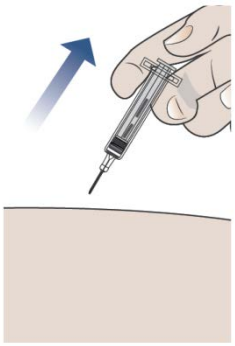


b) Effettuare l'iniezione seguendo questi 4 passaggi.

1. Pizzicare delicatamente almeno 2,5 cm della pelle che è stata pulita.	2. Inserire l'ago nella pelle pizzicata a un angolo compreso tra 45° e 90°.	3. Spingere lentamente lo stantuffo.	4. Spingere lo stantuffo fino in fondo per iniettare tutto il medicinale.
			

c) Rimuovere l'ago dalla pelle.

- Dopo aver iniettato tutto il medicinale, tirare fuori l'ago diritto.
- **Non** rimettere mai il cappuccio sull'ago, per evitare lesioni e infezioni.



d) Esercitare pressione sulla sede di iniezione.

- Usare un batuffolo di cotone o una garza puliti e asciutti per premere delicatamente sulla sede di iniezione per alcuni minuti.
- **Non** strofinare la sede di iniezione né riutilizzare la siringa preriempita.

Passaggio 3: Smaltimento della siringa preriempita

a) Smaltire immediatamente la siringa preriempita.

- Subito dopo l'uso, mettere le siringhe preriempite usate (con l'ago ancora inserito) in un contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti.
- **Non** gettare (smaltire) aghi sfusi, siringhe o siringhe preriempite nei rifiuti domestici.
- **Non** riciclare il contenitore per oggetti taglienti usato.

b) Chiedere al medico, al farmacista o all'infermiere come smaltire il contenitore.

Se deve iniettarsi la dose da 675 mg, ripeta i passaggi da 1 e) a 3 a) con la seconda e la terza siringa preriempita per iniettare l'intera dose.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

AJOVY 225 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
fremanezumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è AJOVY e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare AJOVY
3. Come usare AJOVY
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AJOVY
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è AJOVY e a cosa serve

Cos'è AJOVY
AJOVY è un medicinale contenente il principio attivo fremanezumab, un anticorpo monoclonale, cioè un tipo di proteina che riconosce un bersaglio specifico nell'organismo e si lega a esso.

Come agisce AJOVY
Una sostanza presente nell'organismo, denominata peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), svolge un ruolo importante nell'emicrania. Fremanezumab si lega al CGRP, impedendogli di agire. La riduzione dell'attività del CGRP riduce gli attacchi di emicrania.

A cosa serve AJOVY
AJOVY è usato per la prevenzione dell'emicrania in adulti che presentano almeno 4 giorni di emicrania al mese.

Quali sono i benefici dell'uso di AJOVY
AJOVY riduce la frequenza degli attacchi di emicrania e i giorni di cefalea. Questo medicinale riduce anche la disabilità associata all'emicrania e il fabbisogno di medicinali per il trattamento degli attacchi di emicrania.

2. Cosa deve sapere prima di usare AJOVY

Non usi AJOVY
Non usi questo medicinale se è allergico a fremanezumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all'infermiere se presenta segni di una grave reazione allergica, ad esempio difficoltà a respirare, tumefazione delle labbra e della lingua o eruzione cutanea severa dopo l'iniezione di AJOVY. Queste reazioni possono manifestarsi entro 24 ore dopo l'uso di AJOVY, ma a volte possono essere ritardate.

Informi il medico se ha o ha avuto una malattia cardiovascolare (problemi al cuore e ai vasi sanguigni) prima di utilizzare questo medicinale, perché AJOVY non è stato studiato nei pazienti con determinate malattie cardiovascolari.

Bambini e adolescenti
AJOVY non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e AJOVY
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. È preferibile evitare l'uso di AJOVY durante la gravidanza, perché gli effetti di questo medicinale sulle donne in gravidanza non sono noti.

Se sta allattando con latte materno o sta pianificando di allattare, si rivolga al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale. Deciderà insieme al medico se utilizzare AJOVY durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non si prevedono effetti da parte di questo medicinale sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

AJOVY contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare AJOVY

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Legga attentamente le "Istruzioni per l'uso" della penna preriempita prima di usare AJOVY.

Quanto e quando iniettare
Il medico discuterà e deciderà con lei il programma di somministrazione più appropriato. Vi sono due opzioni di somministrazione alternative raccomandate:
- una iniezione (225 mg) una volta al mese (somministrazione mensile), oppure
- tre iniezioni (675 mg) ogni 3 mesi (somministrazione trimestrale)

Se deve iniettarsi la dose da 675 mg, effettui le tre iniezioni una dopo l'altra in tre sedi di iniezione diverse.

AJOVY viene somministrato mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Il medico o l'infermiere spiegherà a lei o alla persona che la assiste come praticare l'iniezione. Non si inietti AJOVY prima che lei o la persona che la assiste non sia stato addestrato dal medico o dall'infermiere.

Usi un metodo, per esempio annotazioni su un calendario o un diario, come promemoria per aiutarsi a ricordare la dose successiva in modo da non saltare una dose o somministrare una dose a distanza troppo ravvicinata da quella precedente.

Se usa più AJOVY di quanto deve
Se ha usato più AJOVY di quanto deve, informi il medico.

Se dimentica di usare AJOVY o salta una dose
Se ha saltato una dose di AJOVY, inietti la dose saltata non appena possibile. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se non è sicuro di quando iniettare AJOVY, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)
Dolore, indurimento o arrossamento in sede di iniezione

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)
Sensazione di prurito in sede di iniezione

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)
Eruzione cutanea in sede di iniezione
Reazioni allergiche, quali eruzione cutanea, tumefazione oppure orticaria

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)
Reazioni allergiche gravi (i segni possono comprendere difficoltà a respirare, tumefazione delle labbra e della lingua o eruzione cutanea grave) (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AJOVY

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola esterna dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Tenere la penna preriempita nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Questo medicinale può essere tolto dal frigorifero e conservato a una temperatura massima di 30 °C per un periodo massimo di 7 giorni. Il medicinale deve essere eliminato se è rimasto fuori dal frigorifero per più di 7 giorni. Una volta conservato a temperatura ambiente, non rimettere in frigorifero.

Non usi questo medicinale se nota che la scatola esterna è stata manomessa, la penna è danneggiata o il medicinale è torbido, ha cambiato colore o contiene particelle.

La penna è solo per uso singolo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AJOVY
- Il principio attivo è fremanezumab.
  Ogni penna preriempita contiene 225 mg di fremanezumab.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) disodico diidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di AJOVY e contenuto della confezione
AJOVY è una soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) contenuta in una penna preriempita monodose. AJOVY è una soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla. Ogni penna preriempita contiene 1,5 mL di soluzione.

AJOVY è disponibile in confezioni contenenti 1 o 3 penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano disponibili nel suo Paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Germania

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

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

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

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

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

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

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

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

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

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

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Istruzioni per l'uso

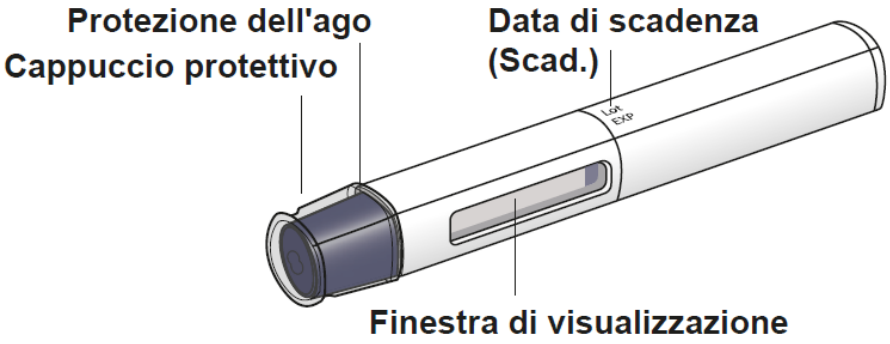
AJOVY 225 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
fremanezumab

Prima di usare la penna preriempita di AJOVY, leggere e seguire attentamente le seguenti istruzioni dettagliate.

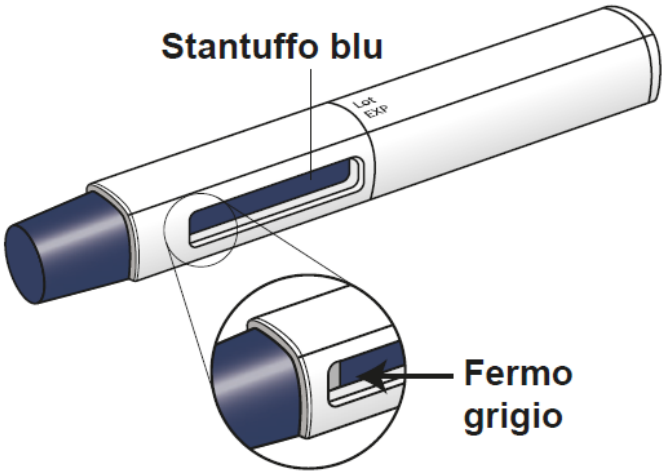
Informazioni importanti:

- Legga attentamente il foglio illustrativo di AJOVY per saperne di più sul medicinale.
- **Non** agiti la penna preriempita.
- Se la scatola contiene penne preriempite non utilizzate**, la rimetta immediatamente in frigorifero.**

Penna preriempita di AJOVY (prima dell'uso)



Penna preriempita di AJOVY (dopo l'uso)



- Durante l'iniezione, lo stantuffo blu si sposta lungo la finestra di visualizzazione fino a occuparla completamente quando l'iniezione è completa. (Nota: quando lo stantuffo blu occupa tutta la finestra di visualizzazione è ancora possibile vedere il fermo grigio).
- Quando si inietta AJOVY, tenere la penna preriempita in modo che la mano non copra la finestra di visualizzazione.

Passaggio 1: Preparazione all'iniezione

a) Riunire i seguenti prodotti per l'iniezione:
- 1 o 3 penne preriempite di AJOVY per effettuare 1 o 3 iniezioni a seconda della dose
- 1 tampone di alcool per ogni iniezione
- 1 compressa di garza o batuffolo di cotone per ogni iniezione
- 1 contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti o resistente alla foratura

b) Mettere i prodotti che ha riunito su una superficie piana pulita.

c) Attendere 30 minuti perché AJOVY raggiunga la temperatura ambiente (<30 °C) al fine di ridurre il fastidio durante l'iniezione.
- **Non** lasciare la penna preriempita alla luce solare diretta.
- **Non** riscaldare la penna preriempita in forno a microonde o con altre fonti di calore.

d) Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarle bene con un asciugamano pulito.

e) Ispezionare la penna preriempita di AJOVY.
- Controllare l'etichetta della penna. Assicurarsi che il nome AJOVY compaia sull'etichetta.
- Verificare che il medicinale all'interno della finestra di visualizzazione della penna sia limpido e da incolore a leggermente giallo.
- Nella penna preriempita possono essere presenti piccole bolle d'aria. È normale.
- **Non** usi la penna preriempita se si accorge che:
  - La penna sembra danneggiata.
  - La data di scadenza è passata o la penna preriempita è rimasta fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.
  - Il medicinale è torbido, ha cambiato colore o contiene particelle.

f) Scegliere la zona di iniezione.
- **Scegliere** la zona di iniezione tra:
  - La **zona della pancia** (addome), evitando i 5 cm intorno all'ombelico
  - La **parte anteriore delle cosce**, circa 5 cm sopra il ginocchio e 5 cm sotto l'inguine
  - La **parte posteriore delle braccia**, nelle zone carnose della parte posteriore superiore
- Se sono necessarie più iniezioni, le si possono effettuare nella stessa zona o in zone diverse (addome, coscia, braccio), evitando però lo stesso identico punto.

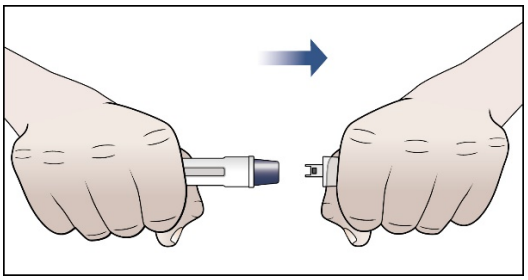
g) Pulire la zona di iniezione.

- Pulire la zona scelta per l’iniezione usando un tampone di alcool nuovo.
- Attendere 10 secondi per permettere alla pelle di asciugarsi prima di effettuare l’iniezione.
- **Non** iniettare AJOVY in una zona dolorante, arrossata, calda, con lividi, indurita, con tatuaggi o con cicatrici o smagliature.

Passaggio 2: Come effettuare l’iniezione

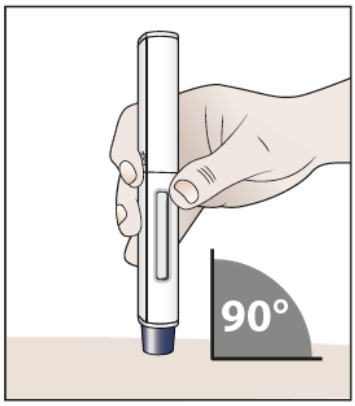
a) Togliere il cappuccio protettivo e non rimetterlo.

- Togliere il cappuccio protettivo tirando. **Non** ruotarlo.
- **Non** rimettere il cappuccio protettivo sulla penna preriempita, per evitare lesioni e infezioni.
- **Non** toccare la zona della protezione dell'ago.



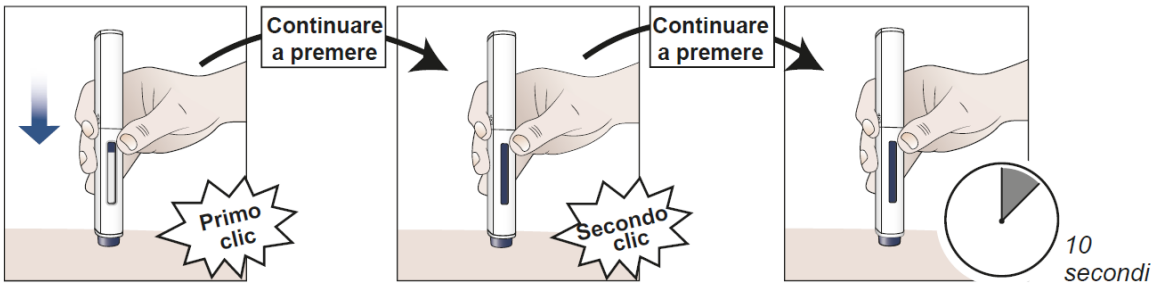
b) Effettuare l’iniezione seguendo questi passaggi.

- Mettere la penna preriempita a un angolo di 90° a contatto con la pelle sulla sede di iniezione.



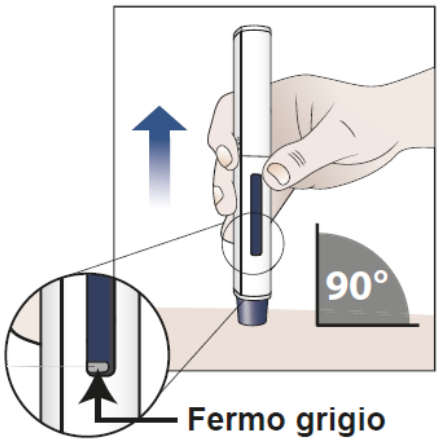
- Premere sulla penna preriempita e mantenere la pressione contro la pelle per almeno 30 secondi. **Non** togliere la pressione finché non sono stati completati i 3 passaggi seguenti.

1. Si sente il primo "clic" (che segnala l'inizio dell'iniezione; lo stantuffo blu inizia a muoversi).	2. Si sente un secondo "clic" (circa 15 secondi dopo il primo "clic"; lo stantuffo si sposta verso il fondo della finestra di visualizzazione mentre viene iniettato il farmaco).	3. Attendere ancora 10 secondi (per assicurarsi che tutto il farmaco sia stato iniettato).



c) Controllare che lo stantuffo blu occupi tutta la finestra di visualizzazione e togliere la penna preriempita dalla pelle.

- Dopo aver iniettato tutto il medicinale, ossia quando lo stantuffo blu ha occupato completamente la finestra di visualizzazione e si riesce a vedere il fermo grigio, togliere la penna preriempita dalla pelle sollevandola verticalmente e smaltirla immediatamente in un contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti (vedere passaggio 3).
- Quando la penna preriempita viene sollevata dalla pelle, la protezione dell'ago torna nella posizione originale e si blocca, coprendo l'ago.
- **Non** rimettere mai il cappuccio protettivo sulla penna preriempita, per evitare lesioni e infezioni.



d) Esercitare pressione sulla sede di iniezione.

- Usare un batuffolo di cotone o una garza puliti e asciutti per premere delicatamente sulla sede di iniezione per alcuni minuti.
- **Non** strofinare la sede di iniezione né riutilizzare la penna preriempita.

Passaggio 3: Smaltimento della penna preriempita

a) Smaltire immediatamente la penna preriempita.

a. Subito dopo l'uso, mettere le penne preriempite usate in un contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti.

b. **Non** gettare (smaltire) le penne preriempite nei rifiuti domestici.
c. **Non** riciclare il contenitore per oggetti taglienti usato.

b) Chiedere al medico, al farmacista o all'infermiere come smaltire il contenitore.

Se deve iniettarsi la dose da 675 mg, ripeta i passaggi da 1 e) a 3 a) con la seconda e la terza penna preriempita per iniettare l'intera dose.