

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À
L'INTENTION DES PATIENTS

Pr **AJOVY**^{MD}

Frémanezumab

solution pour injection sous-cutanée
225 mg dans 1,5 mL (150 mg/mL)

Norme reconnue

Agent anti-CGRP (anti-peptide lié au gène de la calcitonine)

Distribué par :
Teva Canada Limitée
Toronto (Ontario) M1B 2K9

Date de l'approbation initiale :
Le 9 avril 2020

Fabriqué pour :
Teva Canada Innovation
Montréal (Québec) H2Z 1S8

Date de révision :
Le 19 Janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 254585

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Considérations posologiques.....	4
3.2 Dose recommandée et ajustement posologique	4
3.3 Administration.....	5
3.4 Dose oubliée.....	5
4. SURDOSAGE	5
5. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
6 DESCRIPTION	6
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations et cas particuliers	7
7.1.1 Grossesse.....	7
7.1.2 Allaitement.....	7
7.1.3 Enfants.....	7
7.1.4 Personnes âgées.....	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES	7
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	7
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	8
8.3 Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques	10
8.4 Anomalies des épreuves de laboratoire : hématologie, biochimie clinique et autres données quantitatives	10
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation.....	10
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
10. MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
10.1 Mode d’action	11
10.2 Pharmacodynamie	11
10.3 Pharmacocinétique	11
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	12
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
14 ESSAIS CLINIQUES	14
14.1 Migraine épisodique – Étude 1.....	14
14.1.1 Plan de l’essai et démographie de l’étude	14
14.1.2 Résultats de l’étude	15
14.2 Migraine chronique – Étude 2.....	16
14.2.1 Plan de l’essai et démographie de l’étude	16
14.2.2 Résultats de l’étude	17
14.3 Étude FOCUS – Migraine difficile à traiter	19
14.3.1 Plan de l’essai et démographie de l’étude	19

14.3.2 Résultats de l'étude	20
15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
15.1 Évaluation pharmacologique de l'innocuité.....	21
15.2 Toxicologie générale	21
15.4 Génotoxicité	21
15.5 Toxicité pour la reproduction et le développement.....	21
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS.....	23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

^{Pr}AJOVY^{MD} (frémanezumab) est indiqué pour la prévention de la migraine chez les adultes qui ont des migraines pendant au moins 4 jours par mois.

Le traitement par ^{Pr}AJOVY^{MD} doit être instauré par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la migraine.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AJOVY n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 18 ans. L'utilisation d'AJOVY chez les enfants n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur AJOVY ne comprenaient pas assez de sujets de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si la réponse de ces patients est différente de celle des sujets plus jeunes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

AJOVY (frémanezumab) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la préparation, notamment aux ingrédients non médicinaux et aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section FORME PHARMACEUTIQUE, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

AJOVY s'administre par voie sous-cutanée, à l'aide d'une seringue unidose préremplie ou d'un auto-injecteur unidose prérempli. AJOVY est conçu de telle sorte que le patient puisse se l'administrer tout seul. L'administration doit être effectuée par une personne formée à cet effet (voir les feuillets sur l'administration et le mode d'emploi).

3.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Il existe deux schémas posologiques pour administrer la dose d'AJOVY recommandée par voie sous-cutanée (voir la PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES) :

- 225 mg (1 injection sous-cutanée) une fois par mois (dose mensuelle) ou
- 675 mg (3 injections sous-cutanées séparées de 225 mg l'une après l'autre) tous les 3 mois (dose trimestrielle).

Le schéma posologique doit être administré tel que prescrit. Le patient doit être avisé que la dose mensuelle consiste en une seule injection sous-cutanée.

En cas de changement du schéma posologique, il faut administrer la première dose du nouveau schéma à la prochaine date prévue dans votre ancien horaire.

Les bienfaits du traitement doivent être évalués dans les 3 mois suivant le début du traitement. La décision de poursuivre le traitement ou non doit être prise au cas par cas. On recommande d'évaluer régulièrement par la suite s'il est toujours nécessaire de continuer le traitement (voir la Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

L'utilisation d'AJOVY chez les enfants n'est pas autorisée par Santé Canada.

3.3 Administration

AJOVY s'administre par voie sous-cutanée uniquement.

AJOVY peut être administré par un professionnel de la santé, par le patient lui-même, ou encore par un aide-soignant. Avant l'emploi, former adéquatement le patient et/ou l'aide-soignant, en leur montrant comment préparer et administrer le contenu des seringues préremplies ou des auto-injecteurs préremplis d'AJOVY en utilisant la technique aseptique [voir les Modes d'emploi respectifs].

- Retirer AJOVY du réfrigérateur. Avant l'utilisation, laisser AJOVY à la température ambiante pendant une trentaine de minutes, à l'abri de la lumière directe du soleil. Ne pas le réchauffer à l'eau chaude ni au four à microondes ou de quelque autre manière. Ne pas utiliser AJOVY s'il est resté à la température ambiante jusqu'à 7 jours au maximum (voir CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION).
- Suivre une technique d'injection aseptique lors de chaque administration d'AJOVY.
- Avant de l'administrer, vérifier si la solution AJOVY a changé de couleur ou si elle contient des particules. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Administrer AJOVY par injection sous-cutanée dans une région de l'abdomen, de la cuisse ou du haut du bras qui n'est ni sensible, ni contusionnée, ni rouge et ni indurée.
- Les injections multiples peuvent être administrées dans une seule et même région, mais en des points différents chaque fois.
- Ne pas administrer AJOVY dans le même point d'injection que d'autres médicaments injectables.

3.4 Dose oubliée

En cas d'oubli, la dose d'AJOVY doit être injectée aussitôt que possible, après quoi le traitement doit être poursuivi selon le schéma correspondant à cette dose.

Une dose omise ne doit pas être compensée par l'administration d'une dose double.

4. SURDOSAGE

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller la survenue de tout signe ou symptôme d'effet secondaire et, au besoin, d'administrer un traitement symptomatique approprié.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 — Formes pharmaceutiques, teneur, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Injection : Solution à 225 mg/1,5 mL dans une seringue unidose préremplie Injection : Solution à 225 mg/1,5 mL dans un auto-injecteur unidose prérempli	Eau pour injection, EDTA disodique dihydraté (sel disodique de l'acide éthylènediaminotétracétique) L-histidine, polysorbate 80 et sucrose

AJOVY est offert sous forme de solution stérile incolore ou légèrement jaune, claire à opalescente, exempte d'agent de conservation et pratiquement dépourvue de particules.

Le capuchon des seringues préremplies d'AJOVY n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel. Le capuchon des seringues préremplies d'AJOVY est fait de matériel naturel sans latex.

Seringue préremplie

AJOVY est offert en boîtes contenant une seringue unidose préremplie de 225 mg/1,5 mL (150 mg/mL).

Auto-injecteur prérempli

AJOVY est offert en boîtes contenant un auto-injecteur prérempli de 225 mg/1,5 mL (150 mg/mL).

6 DESCRIPTION

AJOVY contient du frémanezumab, anticorps monoclonal IgG2 Δ a/kappa entièrement humanisé spécifique du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP). Le frémanezumab est produit dans des cellules ovariennes du hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. L'anticorps est fait de 1324 acides aminés et possède une masse moléculaire d'environ 148 kDa.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Réactions d'hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité telles qu'éruptions cutanées, œdème de Quincke et réactions anaphylactiques ont été signalées dans les essais cliniques et durant la période de pharmacovigilance avec les produits de la classe des anti-CGRP, y compris AJOVY. Ces réactions peuvent survenir en l'espace de quelques minutes, mais certaines peuvent se produire jusqu'à un mois après l'administration.

En cas de réaction d'hypersensibilité, envisager l'interruption du traitement par AJOVY et amorcer un traitement approprié.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Il n'existe pas de données concernant l'innocuité du frémanezumab dans ces populations. En tant qu'anticorps monoclonal, le frémanezumab ne devrait pas subir de métabolisme hépatique ou de clairance

rénale. Les essais cliniques portant sur AJOVY ne comprenaient pas de patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) (voir la Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

Patients atteints de maladie cardiovasculaire

Il n'existe pas de données concernant l'innocuité du frémanezumab dans ces populations. Les patients atteints de maladie cardiovasculaire importante, d'ischémie vasculaire ou ayant eu un événement thrombotique, comme un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, ont été exclus des essais cliniques (voir la Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

7.1 Populations et cas particuliers

7.1.1 Grossesse

On ne possède pas de données pertinentes sur le risque d'anomalies du développement associé à l'utilisation d'AJOVY chez la femme enceinte. AJOVY possède une longue demi-vie (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE), caractéristique qui devrait être prise en considération chez les femmes qui sont enceintes pendant l'utilisation d'AJOVY ou qui prévoient le devenir (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Allaitement

On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, des précautions doivent être prises.

Il n'existe pas de données concernant la présence de frémanezumab dans le lait maternel humain, ni sur ses effets sur la production du lait et sur l'enfant allaité. Les bienfaits de l'allaitement maternel sur le développement et la santé du nourrisson doivent être considérés tout autant que les besoins cliniques de la mère en matière d'AJOVY et les effets indésirables que le nourrisson pourrait subir en raison de l'allaitement même ou de la maladie sous-jacente de sa mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AJOVY n'ont pas été déterminées chez les patients de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur AJOVY ne comprenaient pas assez de sujets de 65 ans ou plus pour pouvoir déterminer si la réponse de ces patients est différente de celle des sujets plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Moins de 1 % des patients sous frémanezumab ont présenté des réactions d'hypersensibilité dans les essais cliniques, réactions qui comprenaient des éruptions cutanées, du prurit et de l'urticaire. La plupart de ces réactions étaient légères ou modérées, mais certaines ont entraîné l'interruption du traitement ou ont nécessité l'administration de corticostéroïdes. La plupart ont été signalées dans l'heure ayant suivi l'administration, mais d'autres ne se sont manifestées qu'un mois après. Des réactions d'hypersensibilité, tels l'urticaire, le prurit ainsi que des éruptions cutanées avec enflure/œdème ont également été signalées avec le frémanezumab durant la période de pharmacovigilance.

Les effets indésirables suivants (EI) ont été signalés très souvent dans les essais cliniques : réactions au point d'injection, douleur, induration, érythème et prurit.

Les réactions au point d'injection sont ceux qui ont le plus souvent mené à l'interruption du traitement.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

L'innocuité d'AJOVY a été évaluée chez 2512 patients migraineux ayant reçu au moins une dose mensuelle d'AJOVY de 225 mg ou au moins une dose trimestrielle d'AJOVY de 675 mg pendant au moins 6 mois ; 775 patients ont été traités pendant au moins 12 mois et 138 pendant au moins 15 mois. Dans deux essais cliniques contrôlés par placebo (Études 1 et 2), 662 patients ont reçu une dose mensuelle de 225 mg d'AJOVY pendant 12 semaines (avec ou sans dose d'attaque de 675 mg) et 663 patients ont reçu une dose trimestrielle de 675 mg d'AJOVY pendant 12 semaines (voir ESSAIS CLINIQUES). Dans les essais contrôlés, 87 % des patients étaient de sexe féminin, 80 % étaient de race blanche et en moyenne, ils étaient âgés de 41 ans.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les essais cliniques sur le traitement préventif de la migraine étaient les réactions au point d'injection, celles-là mêmes qui ont le plus souvent mené à l'abandon du traitement.

Les patients atteints de maladie cardiovasculaire importante, d'ischémie vasculaire ou ayant eu un événement thrombotique, comme un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, ont été exclus des essais cliniques (voir la Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

Tableau 2 — Effets indésirables de fréquence ≥ 1 % observés dans les Études 1 et 2

Classement par discipline médicale Terme privilégié	AJOVY Dose mensuelle de 225 mg N = 290 n (%)	AJOVY Dose trimestrielle de 675 mg N = 667 n (%)	Placebo N = 668 n (%)
Réaction au point d'injection*	43	38	38

* Comprend divers événements décrits par des termes tels que douleur au point d'injection, induration et érythème.

Tableau 3 — Effets indésirables de fréquence ≥ 1 % survenus au cours du traitement dans les Études 1 et 2 contrôlées par placebo

Classement par discipline médicale Terme privilégié	AJOVY Dose mensuelle de 225 mg N = 290 n (%)	AJOVY Dose trimestrielle de 675 mg N = 667 n (%)	Placebo N = 668 n (%)
Patients ayant subi au moins 1 EI	192 (66)	458 (69)	411 (62)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	4 (1)	11 (2)	16 (2)
Diarrhée	2 (<1)	5 (<1)	8 (1)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration			
Douleur au point d'injection	87 (30)	200 (30)	180 (27)
Induration au point d'injection	71 (24)	131 (20)	113 (17)
Érythème au point d'injection	52 (18)	135 (20)	101 (15)
Hémorragie au point d'injection	3 (1)	16 (2)	16 (2)
Prurit au point d'injection	4 (1)	10 (1)	2 (<1)
Fatigue	2 (<1)	9 (1)	9 (1)
Éruption cutanée au point d'injection	3 (1)	5 (<1)	0
Enflure au point d'injection	3 (1)	4 (<1)	0
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	16 (6)	29 (4)	30 (4)
Rhinopharyngite	11 (4)	30 (4)	29 (4)
Infection des voies urinaires	7 (2)	14 (2)	11 (2)
Bronchite	6 (2)	9 (1)	6 (<1)
Sinusite	4 (1)	12 (2)	18 (3)
Influenza	2 (<1)	8 (1)	7 (1)
Gastro-entérite	4 (1)	4 (<1)	5 (<1)
Cystite	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Zona	3 (1)	0	1 (<1)
Blessure, empoisonnement et complications interventionnelles			
Entorse/Foulure	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
Examens			
Augmentation de la CK sanguine	1 (<1)	3 (<1)	7 (1)
Hausse de l'ALAT	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
Hausse de l'ASAT	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs			
Dorsalgie	3 (1)	11 (2)	9 (1)
Douleur musculosquelettique	3 (1)	4 (<1)	0
Arthralgie	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	3 (1)	9 (1)	9 (1)
Paresthésie	2 (<1)	9 (1)	4 (<1)
Migraine	1 (<1)	6 (<1)	11 (2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	1 (<1)	8 (1)	6 (<1)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Prurit	0	8 (1)	1 (<1)

AJOVY (frémanezumab)

Réactions au point d'injection

Les réactions locales observées le plus fréquemment au point d'injection étaient la douleur, l'induration et l'érythème. Elles étaient pour la plupart passagères et d'intensité légère ou modérée. En général, la douleur, l'induration et l'érythème ont été observés immédiatement après l'injection tandis que le prurit et les éruptions cutanées sont apparus après une période médiane de respectivement 24 et 48 heures. La plupart des réactions au point d'injection ont fini par disparaître, généralement au bout de quelques heures ou de quelques jours. Une interruption du traitement par le frémanezumab doit être envisagée en cas de réaction grave au point d'injection.

Pouvoir immunogène

Des anticorps antimédicament (AAM) se sont développés chez 0,4 % des patients (6 sur 1701) traités par le frémanezumab dans les études contrôlées par placebo. Le titre de ces anticorps était faible. Chez l'un de ces 6 patients, il y a eu formation d'anticorps neutralisants. Après 12 mois de traitement, des AAM ont été décelés chez 2,3 % des patients (38 sur 1888), parmi lesquels 0,95 % ont développé des anticorps neutralisants.

8.3 Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques

Les effets indésirables peu courants (< 1 %) suivants regroupent ceux qui ont été observés dans l'ensemble des études cliniques sur AJOVY, menées chez des adultes souffrant de migraines chroniques ou épisodiques. On n'a pas établi s'il y avait un lien de causalité avec AJOVY.

Troubles cardiaques (palpitations, angine de poitrine).

Troubles oculaires (vue brouillée, diplopie, irritation oculaire).

Troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, constipation, vomissements, distension abdominale).

Troubles généraux (douleur thoracique, malaise).

Troubles hépatobiliaires (gain pondéral, hausse de la gamma-glutamyltransférase).

Troubles musculocutanés et troubles des tissus conjonctifs (douleur, myalgie).

Troubles du système nerveux (migraine, céphalée, somnolence).

Troubles psychiatriques (insomnie, anxiété, dépression, idéation suicidaire).

Troubles cutanés (éruptions cutanées, urticaire).

Troubles vasculaires (hypertension).

8.4 Anomalies des épreuves de laboratoire : hématologie, biochimie clinique et autres données quantitatives

Aucune.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants s'appuient sur les déclarations spontanées après la commercialisation du médicament. Or comme ces réactions sont déclarées de façon volontaire par des patients formant une population dont on ne connaît véritablement la taille, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence avec précision.

Des cas isolés de réactions d'hypersensibilité grave, dont l'œdème de Quincke et l'anaphylaxie, ont été signalés durant la période de pharmacovigilance.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses cliniques avec AJOVY n'a été effectuée. Comme le frémanezumab n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P₄₅₀, il est peu probable qu'il donne lieu à des interactions en cas d'administration concomitante de médicaments qui induisent ou qui inhibent ces enzymes, ou encore qui en sont des substrats. De plus, l'utilisation concomitante de traitements antimigraineux aigus (plus spécifiquement, d'analgésiques, de dérivés de l'ergot et de triptans) ou de traitements préventifs n'a pas eu d'incidence sur l'exposition au frémanezumab .

10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le frémanezumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine), empêchant ainsi la liaison de ce ligand à son récepteur.

10.2 Pharmacodynamie

La relation entre l'activité pharmacodynamique du frémanezumab et le mécanisme par lequel il exerce ses effets cliniques n'est pas connue.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration de doses sous-cutanées uniques de 225 mg, 675 mg ou 900 mg de frémanezumab à des sujets en bonne santé, l'intervalle de temps médian pour que la concentration atteigne sa valeur maximale (t_{max}) est de 5 à 7 jours. D'après une analyse pharmacocinétique de population, la concentration est proportionnelle à la dose dans l'intervalle de 225 mg à 900 mg. Après l'administration de 225 mg ou de 900 mg, la biodisponibilité absolue s'est élevée à respectivement 54 % et 57 %. Après l'administration de doses mensuelles de 225 mg ou de doses trimestrielles de 675 mg, il faut environ 168 jours (environ 6 mois) pour que l'état d'équilibre soit atteint. Le ratio d'accumulation médian est d'environ 2,4 d'après le schéma d'administration mensuelle et d'environ 2,1 d'après le schéma d'administration trimestrielle.

Distribution

Le volume de distribution apparent observé après l'injection sous-cutanée de frémanezumab s'élève à environ 6 L.

Métabolisme

Un peu comme les autres anticorps monoclonaux, le frémanezumab devrait être dégradé en acides aminés et petits peptides par protéolyse enzymatique.

Élimination

D'après une analyse pharmacocinétique de population, la clairance apparente estimée, après administration du frémanezumab par voie sous-cutanée, est de 0,14 L/jour (CV de 23 %), et la demi-vie estimée, de 30 jours (CV de 21 %).

Populations et cas particuliers

D'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur l'âge, la race, le genre et le poids effectuée à partir des données provenant de 2546 sujets, le frémanezumab ne requiert aucun ajustement posologique.

Insuffisance hépatique ou rénale

L'insuffisance hépatique ou rénale ne devrait pas avoir d'incidence sur la pharmacocinétique du frémanezumab. Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale pour évaluer l'effet de ces affections sur la pharmacocinétique du frémanezumab. Aucune différence n'a été constatée, à l'issue d'une analyse pharmacocinétique de population, entre la pharmacocinétique du frémanezumab observée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, et celle observée chez des sujets ayant une fonction rénale et une fonction hépatique normales. Les essais cliniques sur AJOVY ne comprenaient pas de patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

- Conservez AJOVY au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C et dans son emballage d'origine jusqu'au moment de l'utilisation, afin de le protéger de la lumière.
- Au besoin, AJOVY peut demeurer à la température ambiante (jusqu'à 25 °C), dans son emballage d'origine, jusqu'à 7 jours au maximum. Après son retrait du réfrigérateur, AJOVY doit être utilisé dans les 7 jours qui suivent. En cas contraire, il doit être jeté.
- Ne pas congeler. Ne pas exposer à des chaleurs extrêmes ou à la lumière directe du soleil. Ne pas secouer.
- Élimination : Tout produit médicinal inutilisé ou déchet de rebut doivent être éliminés conformément aux règlements locaux.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

- Des modes d'emploi détaillés, pour la seringue préremplie et l'auto-injecteur prérempli respectivement, sont fournis à la fin des dépliants de conditionnement et doivent être suivis attentivement, étape par étape.
- La seringue préremplie et l'auto-injecteur prérempli sont à usage unique exclusivement.
- AJOVY ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules.
 - AJOVY ne doit pas être utilisé si la solution a été congelée.
- La seringue préremplie et l'auto-injecteur prérempli ne doivent pas être secoués.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Frémanezumab
Dénomination biologique :	Immunoglobuline G2, anti- α/β -CGRP humain
Formule moléculaire :	C ₆₄₇₀ H ₉₉₅₂ N ₁₇₁₆ O ₂₀₁₆ S ₄₆
Masse moléculaire :	Environ 148 kDa
Formule de structure :	Le frémanezumab est constitué de deux chaînes lourdes dont chacune devrait contenir 448 résidus d'acides aminés, et de deux chaînes légères contenant 214 résidus d'acides aminés.
Propriétés physicochimiques :	AJOVY (frémanezumab) injectable, pour administration sous-cutanée, est une solution stérile incolore ou légèrement jaune, limpide à opalescente, sans agent de conservation et dont le pH est de 5,5.

Caractéristiques du produit

Le frémanezumab est un anticorps monoclonal IgG2 Δ a/kappa entièrement humanisé spécifique du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes du hamster chinois. L'anticorps est composé de 1324 acides aminés et possède une masse moléculaire d'environ 148 kDa.

Chaque seringue préremplie et chaque auto-injecteur prérempli fournit 1,5 mL de solution contenant 225 mg de frémanezumab ainsi que les ingrédients suivants : EDTA disodique (sel disodique de l'acide éthylènediaminetétraacétique) dihydraté (0,204 mg), L-histidine (0,815 mg), chlorhydrate de L-histidine monohydraté (3,93 mg), polysorbate 80 (0,3 mg), sucrose (99 mg) et eau pour injection. Le pH de la solution est de 5,5.

14 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité d'AJOVY dans le traitement préventif de la migraine épisodique ou chronique a été évaluée dans deux études multicentriques à répartition aléatoire et à double insu contrôlées par placebo d'une durée de 3 mois (Études 1 et Étude 2).

Tableau 4 — Résumé de la démographie des patients dans les essais cliniques sur la prévention de la migraine

Numéro de l'étude	Type d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min. – max.)	Sexe
Étude 1 TV48125-CNS-30050 (Efficacité et innocuité) Migraine épisodique	Étude à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo menée avec des groupes parallèles	Traitement de 3 mois ^a : PBO sc une fois par mois (PBO/PBO/PBO) Frémanezumab sc, 675 mg, suivi d'une dose de PBO par mois (675 mg/PBO/PBO) Frémanezumab sc, 225 mg par mois (225/225/225 mg)	Admis : 875 Traités : 874 Ayant complété l'étude : 791	18 – 70	H : 133 (15 %) F : 742 (85 %)
Étude 2 TV48125-CNS-30049 (Efficacité et innocuité) Migraine Chronique	Étude à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo menée avec des groupes parallèles	Traitement de 3 mois ^a : PBO sc une fois par mois (PBO/PBO/PBO) Frémanezumab sc, 675 mg, suivi d'une dose de PBO par mois (675 mg/PBO/PBO) Frémanezumab sc, 225 mg par mois, avec dose initiale de 675 mg (675/225/225 mg)	Admis : 1130 Traités : 1130 Ayant complété l'étude : 1034	18 – 71	H : 139 (12 %) F : 991 (88 %)

a Afin de maintenir l'insu pendant toute la durée de l'étude, on a administré aux patients le même nombre d'injections à chaque visite, indépendamment du groupe dans lequel les avait placés la répartition aléatoire. PBO : Placebo.

14.1 Migraine épisodique – Étude 1

14.1.1 Plan de l'essai et démographie de l'étude

L'Étude 1, menée chez des adultes ayant des antécédents de migraine épisodique (fréquence des céphalées < 15 jours par mois), a évalué l'efficacité d'AJOVY dans le traitement préventif des migraines épisodiques. Les patients ont tous été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1 dans trois groupes de traitement de 3 mois : AJOVY 675 mg tous les trois mois (dose trimestrielle), AJOVY 225 mg par mois, et placebo une fois par mois. Les patients étaient autorisés à prendre des médicaments pour le traitement des céphalées aiguës durant l'étude. La randomisation a été stratifiée en fonction du sexe, du pays et de l'utilisation, au départ, de médicament de prévention de la migraine (oui/non). Dès le départ, il a été spécifié que le nombre total de patients ayant reçu un traitement prophylactique de la migraine en concomitance durant l'étude ne devrait pas dépasser 30 % de l'échantillonnage total. Globalement, 21 % des patients randomisés ont reçu un médicament de prévention en concomitance.

Les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire importante, d'ischémie vasculaire ou d'accident thrombotique — tels qu'un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire — ont été exclus.

Du début à la fin de l'étude, les informations sur les céphalées ont été consignées quotidiennement, à l'aide d'un journal électronique des migraines. Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était la variation moyenne, par rapport à la valeur initiale, de la fréquence moyenne de migraines exprimée en jour par mois durant la période de traitement de 3 mois. Les critères d'évaluation secondaires étaient la proportion de patients ayant connu une réduction d'au moins 50 % de la fréquence moyenne de migraines exprimée en jour par mois durant la période de traitement de 3 mois, la variation moyenne, par rapport à la valeur initiale, de la fréquence d'utilisation de tout médicament pour le traitement des céphalées aiguës exprimée en jour par mois durant la période de traitement de 3 mois et la variation moyenne, par rapport à la valeur initiale, de la fréquence moyenne de migraines exprimée en jour par mois durant le premier mois de traitement.

Au total, 875 patients (742 femmes et 133 hommes) de 18 à 70 ans ont été répartis aléatoirement dans l'Étude 1. Parmi ceux-ci, 791 ont terminé la phase à double insu de 3 mois.

14.1.2 Résultats de l'étude

Comme le montre le tableau 5, les deux schémas posologiques d'AJOVY, mensuel et trimestriel, ont produit, par comparaison avec le placebo, une amélioration statistiquement significative des critères d'évaluation de l'efficacité au cours de la période de traitement de 3 mois.

La figure 1 illustre la variation moyenne, par rapport à la valeur initiale, du nombre moyen de jours par mois durant lesquels les patients de l'Étude 1 ont souffert de migraines et montre par le fait même que l'effet du traitement a débuté dès le premier mois à peine et s'est maintenu tout au long de la période de traitement.

Tableau 5 — Principaux résultats concernant l'efficacité du traitement des migraines épisodiques dans l'Étude 1 (Ensemble d'analyse intégral)

Critère d'efficacité	Placebo (n = 290)	Frémanezumab 675 mg trimestriels (n = 288)	Frémanezumab 225 mg mensuels (n = 287)
FMJM			
FMJM initiale			
Variation moyenne (MC) p/r au départ ^a	9,1 -2,2	9,2 -3,4	8,9 -3,7
Variation moyenne (MC) p/r au placebo (IC ₉₅ %) ^a	-	-1,2 (-1,74, -0,69)	-1,4 (-1,96, 0,90)
Valeur de p (p/r au placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
Taux de ↓ 50 % JMM			
Pourcentage [%]	27,9 %	44,4 %	47,7 %
Différence estimée p/r placebo (IC ₉₅ %)	-	16,5 (8,8, 24,2)	19,8 (12,1, 27,6)
Valeur de p (p/r au placebo) ^b	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
FMTCA			
FMTCA initiale			
Variation moyenne (MC) p/r au départ ^a	7,7 -1,6	7,7 -2,9	7,7 -3,0
Différence estimée p/r placebo (IC ₉₅ %) ^a	-	-1,3 (-1,73, -0,78)	-1,3 (-1,81, -0,86)
Valeur de p (p/r au placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

FMTCA : Fréquence mensuelle de jours de traitement d'une céphalée aiguë; FMJM : Fréquence mensuelle de jours de migraine; JMM : Jour de migraine par mois; MC : Moindres carrés

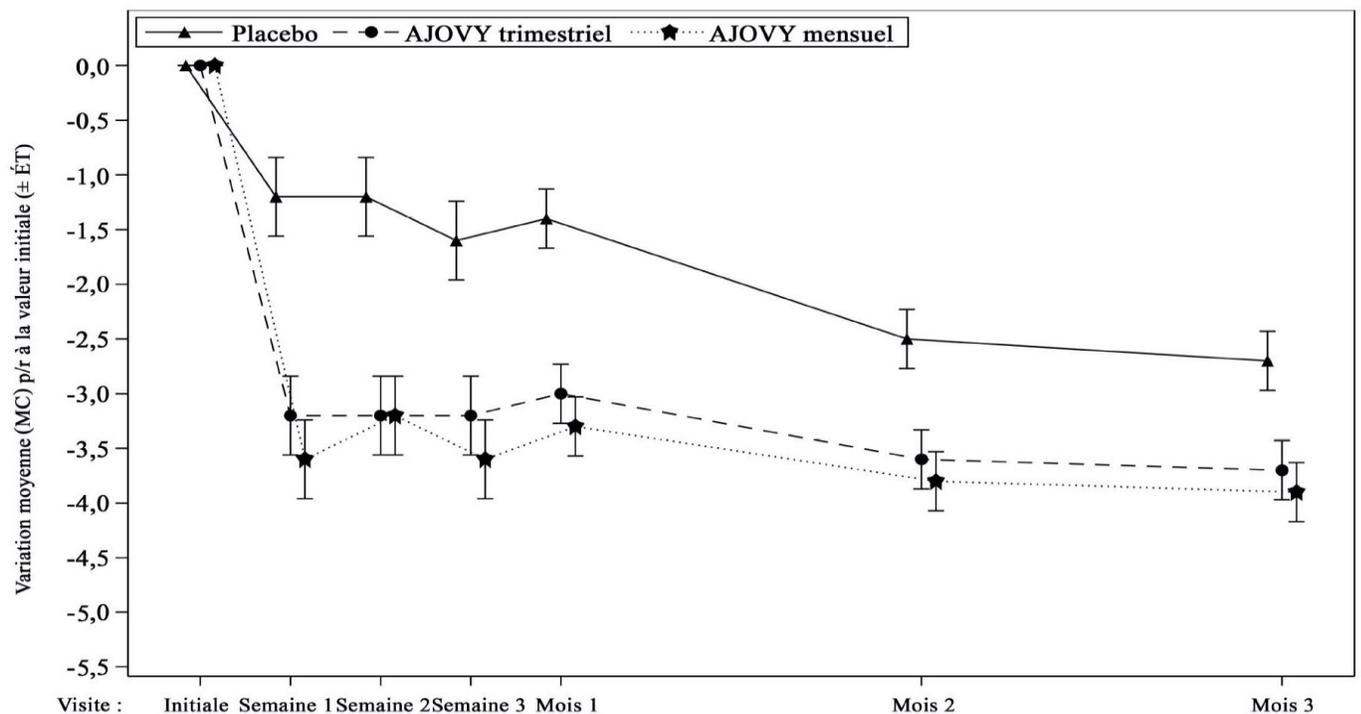
L'ensemble d'analyse intégral comprend tous les patients randomisés qui ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude et chez lesquels l'efficacité, d'après le critère d'évaluation principal, a été évaluée pendant au moins 10 jours après le début de l'étude.

IC : intervalle de confiance

Une procédure de test à séquence fixe (hiérarchique) a été utilisée pour limiter l'erreur de type 1 au seuil de 0,05.

- ^a D'après un modèle ANCOVA avec les paramètres suivants comme effets fixes : traitement, sexe, région et utilisation de médicaments de prévention au départ (oui/non), et les valeurs initiales correspondantes et le nombre d'années écoulées depuis le début des migraines comme covariables.
- ^b Valeur de p basée sur un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction de l'utilisation de médicament de prévention (oui/non) au départ. Les patients ayant abandonné le traitement tôt ont été considérés comme des non-répondants dans l'analyse globale.

Figure 1. Variation moyenne, par rapport à la valeur initiale, de la fréquence moyenne de migraines exprimée en jour par mois dans l'Étude 1.



Note : Les moindres carrés (MC) et l'écart type (ÉT) sont présentés dans la figure sous forme de valeurs estimées.

14.2 Migraine chronique – Étude 2

14.2.1 Plan de l'essai et démographie de l'étude

L'Étude 2 a été menée chez des adultes ayant des antécédents de migraine chronique (fréquence des céphalées ≥ 15 jours par mois). Les patients ont tous été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1 dans trois groupes de traitement de 3 mois par injections sous-cutanées de : dose initiale d'AJOVY de 675 mg suivie de 225 mg tous les mois, dose d'AJOVY de 675 mg tous les trois mois (dose trimestrielle), et placebo une fois par mois. Les patients étaient autorisés à prendre des médicaments pour le traitement des céphalées aiguës durant l'étude. La randomisation a été stratifiée en fonction du sexe, du pays et de

l'utilisation, au départ, de médicament de prévention de la migraine (oui/non). Dès le départ, il a été spécifié que le nombre total de patients ayant reçu un traitement prophylactique de la migraine en concomitance durant l'étude ne devrait pas dépasser 30 % de l'échantillonnage total. Globalement, 21 % des patients randomisés ont reçu un médicament de prévention en concomitance.

Les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire importante, d'ischémie vasculaire ou d'accident thrombotique — tels qu'un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire — ont été exclus de l'étude.

Du début à la fin de l'étude, les informations sur les céphalées ont été consignées quotidiennement, à l'aide d'un journal électronique des migraines. Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était la variation moyenne, par rapport à la valeur initiale, de la fréquence moyenne de céphalées d'intensité au moins modérée exprimée en jour par mois durant la période de traitement de 3 mois. Les critères d'évaluation secondaires étaient la variation moyenne, par rapport à la valeur initiale, de la fréquence moyenne de migraines exprimée en jour par mois durant la période de traitement de 3 mois, la proportion de patients ayant connu une réduction d'au moins 50 % de la fréquence moyenne de céphalées d'intensité au moins modérée exprimée en jour par mois durant la période de traitement de 3 mois, la variation moyenne, par rapport à la valeur initiale, de la fréquence d'utilisation de tout médicament pour le traitement des céphalées aiguës exprimée en jour par mois durant la période de traitement de 3 mois, et la variation moyenne, par rapport à la valeur initiale, de la fréquence moyenne de céphalées d'intensité au moins modérée exprimée en jour par mois durant le premier mois de traitement.

Au total, 1130 patients (991 femmes et 139 hommes) de 18 à 70 ans ont été répartis aléatoirement dans l'Étude 2. Parmi ceux-ci, 1034 ont terminé la phase à double insu de 3 mois.

14.2.2 Résultats de l'étude

Comme le montre le tableau 6, les deux schémas posologiques d'AJOVY, mensuel et trimestriel, ont produit une amélioration statistiquement significative des critères d'évaluation de l'efficacité, par comparaison avec les données obtenues avec le placebo.

Tableau 6 — Principaux résultats concernant l'efficacité du traitement des migraines chroniques dans l'Étude 2 (Ensemble d'analyse intégral)

Critère d'efficacité	Placebo (n = 371)	Frémanezumab 675 mg trimestriels (n = 375)	Frémanezumab 225 mg mensuels avec dose initiale de 675 mg (n = 375)
FMJC			
FMJC initiale	13,3	13,2	12,8
Variation moyenne (MC) p/r au départ ^a	-2,5	-4,3	-4,6
Variation moyenne (MC) p/r au placebo (IC _{95%}) ^a	-	-1,8 (-2,45, -1,13)	-2,1 (-2,77, -1,46)
Valeur de p (p/r au placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
FMJM			
FMJM initiale	16,3	16,2	16,0
Variation moyenne (MC) p/r départ ^a	-3,2	-4,9	-5,0
Variation moyenne (MC) p/r placebo (IC _{95%}) ^a	-	-1,7 (-2,44, -0,92)	-1,9 (-2,61, -1,09)
Valeur de p (p/r au placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
Taux de ↓ 50 % JCM			
Pourcentage [%]	18,1%	37,6%	40,8%
Différence estimée p/r placebo (IC _{95%})	-	19,5 (13,2, 25,7)	22,9 (16,5, 29,2)
Valeur de p (p/r au placebo) ^b	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
FMTCA			
FMTCA initiale	13,0	13,1	13,1
Variation moyenne (MC) p/r départ ^a	-1,9	-3,7	-4,2
Différence moyenne (MC) p/r au placebo (IC _{95%}) ^a	-	-1,7 (-2,40, -1,09)	-2,3 (-2,95, -1,64)
Valeur de p (p/r au placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

FMTCA : Fréquence mensuelle de jours de traitement d'une céphalée aiguë; FMJC : Fréquence mensuelle de jours de céphalée d'intensité au moins modérée; FMJM : Fréquence mensuelle de jours de migraine; JCM : Jour de céphalée par mois; MC : Moindres carrés

L'ensemble d'analyse intégral comprend tous les patients randomisés qui ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude et chez lesquels l'efficacité, d'après le critère d'évaluation principal, a été évaluée pendant au moins 10 jours après le début de l'étude.

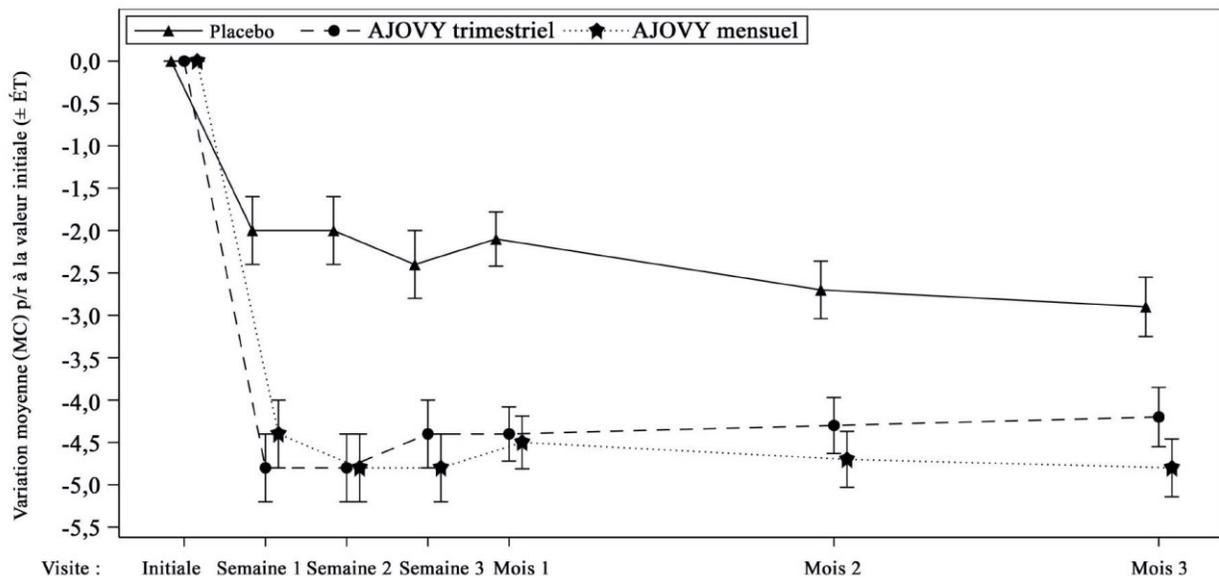
IC : intervalle de confiance

Une procédure de test à séquence fixe (hiérarchique) a été utilisée pour limiter l'erreur de type 1 au seuil de 0,05.

^a D'après un modèle ANCOVA avec les paramètres suivants comme effets fixes : traitement, sexe, région et utilisation de médicaments de prévention au départ (oui/non), et les valeurs initiales correspondantes et le nombre d'années écoulées depuis le début des migraines comme covariables.

^b Valeur de *p* basée sur un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction de l'utilisation de médicament de prévention (oui/non) au départ. Les patients ayant abandonné le traitement tôt ont été considérés comme des non-répondants dans l'analyse globale.

Figure 2. Variation moyenne, par rapport à la valeur initiale, de la fréquence moyenne de céphalées d'intensité au moins modérée exprimée en jour par mois dans l'Étude 2.



Note : Les moindres carrés (MC) et l'écart type (ÉT) sont présentés dans la figure sous forme de valeurs estimées.

14.3 Migraine difficile à traiter

14.3.1 Plan de l'essai et démographie de l'étude

L'étude à répartition aléatoire FOCUS, qui comprenait une période de traitement à double insu contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines, a évalué l'efficacité et l'innocuité du frémanézumab chez un total de 838 patients souffrant de migraines épisodiques ou chroniques présentant une réponse inadéquate documentée à un traitement antérieur constitué de 2 à 4 classes d'antimigraineux préventifs.

Les patients ont tous été répartis aléatoirement, dans un rapport de 1:1:1, les premiers devant recevoir une injection sous-cutanée de 675 mg d'AJOVY tous les trois mois (schéma trimestriel), les deuxièmes une injection sous-cutanée de 225 mg d'AJOVY une fois par mois (avec la dose de départ de 675 mg pour la migraine chronique seulement), et les derniers, un placebo une fois par mois. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du sexe des patients, de leur pays et d'un groupe particulier présentant une réponse inadéquate documentée à l'acide valproïque et à un traitement antérieur constitué de 2 à 4 classes d'antimigraineux préventifs. Le traitement d'une migraine aiguë était autorisé durant l'étude.

Les patients ayant des antécédents importants de maladie cardiovasculaire, d'ischémie vasculaire ou d'événement thrombotiques, comme un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, ont été exclus de l'étude.

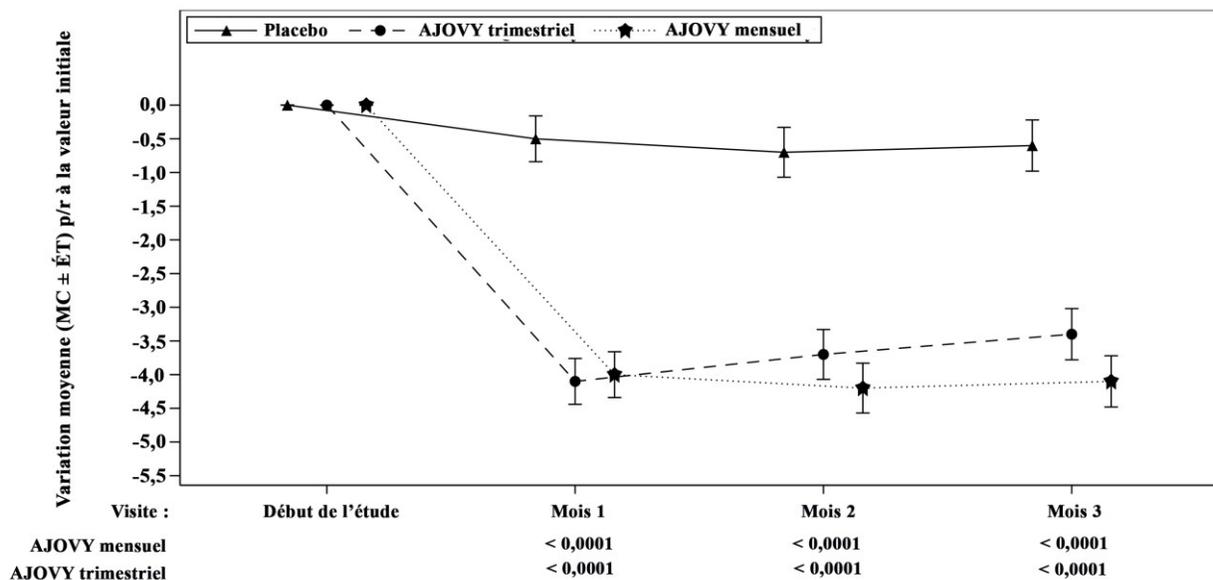
Au total, 838 patients (700 femmes et 138 hommes) de 18 à 70 ans ont été répartis aléatoirement. Le nombre de patients ayant terminé la phase à double insu de 3 mois s'est élevé à 807 (96,3 %).

Du début à la fin de la participation à l'étude, les données concernant les céphalées ont été colligées quotidiennement à l'aide d'un journal électronique. Le critère de jugement primaire était la différence moyenne entre le nombre moyen de journées migraineuses par mois au début de l'étude et le nombre moyen de jours de migraine par mois durant la période de traitement à double insu de 12 semaines. Les critères de jugement secondaires étaient, par rapport aux valeurs initiales, une réduction d'au moins 50 % du nombre de journées de migraine par mois, la variation moyenne du nombre moyen de journées de céphalées d'une gravité au moins modérée par mois et la variation du nombre moyen de journées d'utilisation d'un médicament pour le traitement d'une céphalée aiguë au cours d'un mois.

14.3.2 Résultats de l'étude

Par comparaison avec le placebo, les deux schémas posologiques de frémanézumab, mensuel et trimestriel, ont entraîné une amélioration significative des critères de jugement clés sur les plans clinique et statistique. En ce qui concerne le critère de jugement primaire, on a observé une réduction moyenne de 3,7 (IC₉₅ % : -4,38, -3,05) et de 4,1 (IC₉₅ % : -4,73, -3,41) journées de migraine par mois (JMM) avec les schémas trimestriel et mensuel respectivement, comparativement à 0,6 (IC₉₅ % : -1,25, 0,07) chez les patients sous placebo. Durant la période de traitement de 12 semaines, une réduction d'au moins 50 % des JMM a été observée chez 34 % des patients ayant reçu le frémanézumab selon le schéma trimestriel et chez 34 % des patients ayant reçu le frémanézumab selon le schéma mensuel comparativement à seulement 9 % chez les patients sous placebo (p < 0,0001). En outre, l'effet s'est manifesté dès le premier mois et s'est maintenu tout au long de la période de traitement à double insu de 12 semaines.

Figure 3. Variation moyenne du nombre moyen de journées de migraine difficile à traiter par mois depuis le début de l'étude – Étude FOCUS



Remarque : La figure fait implicitement état de la moyenne des moindres carrés et de l'écart-type.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

15.1 Évaluation pharmacologique de l'innocuité

Des critères d'évaluation pharmacologique de l'innocuité ont été évalués dans les études générales de toxicologie ainsi que dans une étude indépendante additionnelle à dose unique chez le macaque de Buffon conscient suivi par télémetrie et dans une étude à dose unique sur les effets sur la fonction respiratoire et le SNC chez le rat. Aucun effet lié au traitement n'a été observé après l'administration hebdomadaire de doses uniques ou répétées pendant une période allant jusqu'à 6 mois.

15.2 Toxicologie générale

L'innocuité du frémanezumab a été établie dans des études de toxicité à doses répétées de 3 mois menées chez le rat et le singe, et dans des études de 6 mois sur la toxicité chronique chez le macaque de Buffon. Les voies iv et sc ont toutes deux été testées après l'administration de doses hebdomadaires.

Chez le rat, la dose sans effet nocif observé (DSENO) était la plus élevée des doses testée dans l'étude à doses répétées de 3 mois (300 mg/kg sc) et les marges d'innocuité (d'après l'ASC) étaient 21 fois supérieures à l'exposition produite chez l'être humain par l'administration sous-cutanée de la dose clinique recommandée de 225 mg une fois par mois.

Chez le singe, dans l'étude sur la toxicité chronique de 6 mois, les marges d'innocuité (d'après l'ASC), à la DSENO de 300 mg/kg/semaine, étaient au moins 158 fois supérieures à l'exposition produite chez l'être humain par l'administration de 225 mg sc une fois par mois.

D'autres études ont été menées chez des rats et des singes recevant des doses sous-cutanées, mais elles étaient de plus courte durée, aussi les marges d'innocuité étaient-elles légèrement inférieures aux valeurs mentionnées ci-dessus, allant de 18 à 48 fois l'exposition clinique produite par l'administration d'une dose de 225 mg sc une fois par mois. Dans une étude menée chez des singes recevant le produit par voie iv, la DSENO (10 mg/kg) et la marge d'innocuité correspondante (environ 4 fois plus élevée) étaient plus faibles, en raison d'effets imprévus (périvasculature des vaisseaux ciliaires de l'œil) qui n'ont pu être reproduits dans l'étude sur la toxicité chronique.

15.3 Pouvoir carcinogène

Aucune étude n'a évalué la carcinogénicité potentielle du frémanezumab chez l'animal.

15.4 Génotoxicité

Aucune étude n'a évalué le potentiel génotoxique du frémanezumab.

15.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

Altération de la fécondité

Aucun effet indésirable sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé par suite de l'administration hebdomadaire d'injections sous-cutanées de 0, 50, 100 ou 200 mg/kg de frémanezumab avant et durant l'accouplement chez des rats des deux sexes et durant toute l'organogenèse chez les femelles. La plus élevée des doses testées a été associée à des marges d'innocuité calculées environ 43 et 9 fois supérieures (d'après l'ASC), chez les mâles et chez les femelles respectivement, à l'exposition produite par l'administration d'une dose de 225 mg sc par mois chez l'être humain.

Aucun effet indésirable sur le développement embryo-fœtal des rejets n'a été observé par suite de l'administration hebdomadaire d'injections sous-cutanées de 0, 10, 50 ou 100 mg/kg de frémanezumab à des lapines gravides durant toute l'organogenèse. La plus élevée des doses testées a été associée à une marge d'innocuité calculée environ 20 fois supérieure (d'après l'ASC) à l'exposition produite par l'administration d'une dose de 225 mg sc par mois chez l'être humain.

Aucun effet indésirable sur le développement prénatal ou postnatal des rejets n'a été observé par suite de l'administration hebdomadaire d'injections sous-cutanées de 0, 50, 100 ou 200 mg/kg de frémanezumab à des rates durant toute la durée de la grossesse et de l'allaitement. L'exposition observée avec la DSENO (d'après l'ASC) était 14 fois plus élevée que celle à laquelle donne lieu l'administration d'une dose de 225 mg sc par mois chez l'être humain.

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

**AJOVY^{MD}
frémanezumab injectable pour usage sous-cutané**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **AJOVY^{MD}**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **AJOVY**.

À quoi AJOVY sert-il?

AJOVY est un médicament d'ordonnance utilisé pour la prévention de la migraine chez les adultes qui ont au moins 4 jours de migraine par mois.

Comme **AJOVY** n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 18 ans, on ignore s'il est sûr et efficace chez ces derniers. Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation d'**AJOVY** chez les enfants.

Comment AJOVY agit-il?

AJOVY agit en bloquant l'activité d'une molécule appelée peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP). L'augmentation des taux de CGRP dans le sang peut causer des crises de migraine.

Quels sont les ingrédients d'AJOVY?

Ingrédient médicinal : frémanezumab

Ingrédients non médicinaux : eau pour injection, EDTA disodique dihydraté (sel disodique de l'acide éthylènediaminetétraacétique) L-histidine, polysorbate 80 et sucrose.

AJOVY est offert sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Injection sous-cutanée dans une seringue préremplie ou un auto-injecteur prérempli contenant chacun 225 mg/1,5 mL (150 mg/mL) et chacun pour un usage unique.

Circonstances interdisant la prise d'AJOVY

Vous ne devez pas prendre **AJOVY** si vous êtes allergique au frémanezumab ou à tout autre ingrédient contenu dans **AJOVY**. Pour connaître la liste complète des ingrédients d'**AJOVY**, voir « **Quels sont les ingrédients d'AJOVY?** » ci-dessus.

Avant de prendre AJOVY, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous êtes atteint d'une maladie rénale grave.
- vous êtes atteint d'une maladie hépatique grave.

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si **AJOVY** peut nuire au bébé à naître.
- vous allaitez ou prévoyez le faire. On ignore si **AJOVY** se retrouve dans le lait maternel. Demandez à votre professionnel de la santé quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant que vous prenez **AJOVY**.

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière si vous présentez les symptômes suivants :

- Réaction grave au point d'injection
- Réaction allergique grave, telle que difficulté à respirer, enflure des lèvres et de la langue, démangeaisons ou éruption cutanée grave après l'injection d'**AJOVY**

Ces réactions peuvent survenir en quelques minutes, mais d'autres peuvent se produire jusqu'à un mois après l'administration.

- **Avant de prendre ce médicament, mentionnez à votre médecin si vous avez ou si vous avez déjà eu une maladie cardiovasculaire (c.-à-d. un trouble affectant le cœur et les vaisseaux sanguins), car AJOVY n'a pas fait l'objet d'études chez les patients souffrant de ce type de maladies.**

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse d'agents en vente libre ou non, de vitamines ou de suppléments phytothérapeutiques. Sachez quels sont les médicaments que vous prenez. Dressez-en une liste que vous pourrez montrer à votre fournisseur de soins de santé ou à votre pharmacien au moment de recevoir un nouveau médicament.

Comment AJOVY se prend-il?

- Pour connaître les directives détaillées concernant la préparation et l'injection d'**AJOVY**, consultez le « Mode d'emploi ».
- Prenez **AJOVY** exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- **AJOVY** s'administre par injection sous-cutanée (sous la peau).
- Votre professionnel de la santé vous montrera, à vous ou à votre aide-soignant, comment préparer et injecter la première dose d'**AJOVY**
- Avant la première injection, votre professionnel de la santé vous montrera, à vous ou à votre aide-soignant, comment préparer et injecter la dose d'**AJOVY**.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera à quel moment utiliser **AJOVY** et quelle quantité prendre.
 - Plus spécifiquement, il vous dira si vous devez prendre la dose de 225 mg une fois par mois ou la dose de 675 mg une fois tous les 3 mois.
 - Si la dose d'**AJOVY** qui vous a été prescrite est de 675 mg tous les 3 mois, vous devez utiliser 3 seringues distinctes ou 3 auto-injecteurs distincts. Vous vous donnerez 3 injections séparées une fois tous les 3 mois.
- Si la dose d'**AJOVY** qui vous a été prescrite comporte 3 injections, les trois peuvent être faites dans la même région corporelle. **NE PRATIQUÉZ PAS** les 3 injections dans le même point d'injection.

- Si vous prenez d'autres médicaments par injection, **n'injectez pas AJOVY** dans la même région que ces derniers.
- Si votre médecin a décidé de modifier la fréquence des injections, le nouveau schéma posologique doit être administré le jour prévu pour la prochaine dose dans votre ancien horaire.
- Si vous avez des questions concernant votre horaire, adressez-vous à votre professionnel de la santé
- Si vous avez oublié une dose d'**AJOVY**, prenez-la le plus tôt possible. Si vous prenez cette dose avec un certain retard, vous devrez ajuster votre horaire ainsi :
- Si votre dose d'**AJOVY** est de 225 mg, vous devrez injecter votre prochaine dose 1 mois après celle que vous vous êtes donnée en retard.
- Si votre dose d'**AJOVY** est de 675 mg, vous devrez injecter votre prochaine dose 3 mois après celle que vous vous êtes donnée en retard.
- Si vous avez des questions concernant votre horaire, adressez-vous à votre professionnel de la fournisseur de soins de santé.

Dose habituelle

AJOVY est offert sous forme de seringues unidoses préremplies ou d'auto-injecteurs préremplis à usage unique. Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose qui vous convient le mieux.

- Si votre professionnel de la santé vous a prescrit la dose mensuelle de 225 mg, il vous faudra utiliser 1 seringue préremplie ou 1 auto-injecteur prérempli chaque mois pour votre injection mensuelle.
- Si votre professionnel de la santé vous a prescrit la dose trimestrielle de 675 mg, il vous faudra utiliser 3 seringues préremplies distinctes l'une après l'autre ou 3 auto-injecteurs préremplis distincts l'un après l'autre pour chaque injection. Vous devrez vous administrer ces injections une fois tous les 3 mois.

Il est important que vous suiviez le schéma posologique que le médecin vous a prescrit!

Veillez prendre note que la dose mensuelle est administrée sous forme d'une seule injection par voie sous-cutanée.

Surdosage

Si vous pensez avoir pris une dose excessive d'**AJOVY**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose d'**AJOVY**, prenez-la le plus tôt possible. Si vous prenez cette dose avec un certain retard, vous devrez ajuster votre horaire ainsi :

- Si votre dose d'**AJOVY** est de 225 mg, vous devrez injecter votre prochaine dose 1 mois après celle que vous vous êtes donnée en retard.
- Si votre dose d'**AJOVY** est de 675 mg, vous devrez injecter votre prochaine dose 3 mois après celle que vous vous êtes donnée en retard.

Si vous avez des questions concernant votre horaire, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles d'AJOVY

Comme tous les médicaments, celui-ci peut causer des effets secondaires, mais ce ne sont pas toutes les personnes qui en éprouvent.

Réactions très fréquentes (peuvent toucher plus d'une personne sur dix)

Les réactions cutanées légères à modérées et de courte durée suivantes peuvent survenir au point d'injection :

Douleur, épaissement localisé de la peau, plaques cutanées surélevées rouges ou violettes, rougeur de la peau, démangeaison intense au point d'injection, rougeur au point d'injection

Réactions très fréquentes (peuvent toucher plus d'une personne sur dix)

Douleur, induration ou rougeur au point d'injection

Réactions fréquentes (peuvent toucher jusqu'à une personne sur dix)

Démangeaison au point d'injection

Réactions peu fréquentes (peuvent toucher jusqu'à une personne sur cent)

Éruption cutanée au point d'injection. Urticaire, éruption cutanée, étourdissements, fatigue, malaise gastro-intestinal, douleur aux articulations, douleur au dos.

La liste qui précède ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles d'AJOVY.

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans la liste ci-dessus ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez **AJOVY** au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Laissez-le dans son emballage d'origine jusqu'au moment de l'utilisation, afin de le protéger de la lumière.
- Au besoin, **AJOVY** peut demeurer à la température ambiante (jusqu'à 25 °C), dans son emballage d'origine, jusqu'à 7 jours au maximum. Après son retrait du réfrigérateur, **AJOVY** doit être utilisé dans les 7 jours qui suivent. En cas contraire, il faut le jeter.
- Ne pas congeler. Ne pas exposer à des chaleurs extrêmes ou à la lumière directe du soleil. Ne pas secouer.

Ranger hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet d'AJOVY:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (www.hc-sc.gc.ca) ou celui du fabricant <http://www.tevacanadainnovation.ca> ou encore en composant le numéro sans frais 1-833-302-0121.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Innovation.

Dernière révision: Le 19 janvier 2022

Mode d'emploi
AJOVY^{MD}
(fremanezumab) injectable
Seringue préremplie pour usage sous-cutané

Pour injection sous-cutanée seulement.

Lisez et suivez le **mode d'emploi** des seringues préremplies d'AJOVY avant chaque utilisation et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance.

Attention

- Les seringues préremplies d'AJOVY sont exclusivement réservées à l'usage unique. Après son utilisation, jetez immédiatement la seringue dans un contenant pour objets pointus ou tranchants. Ne jetez pas ce contenant dans vos ordures ménagères.
- Avant d'injecter AJOVY, laissez-le atteindre la température ambiante pendant une trentaine de minutes.
- Conservez les seringues préremplies d'AJOVY hors de la portée des enfants.
- Afin de prévenir les infections, **ne touchez pas** l'aiguille après en avoir retiré le capuchon.
- **Ne tirez PAS** sur le piston de la seringue préremplie, sans quoi cela pourrait la briser.
- **N'injectez PAS** AJOVY dans une veine (injection intraveineuse).
- **Ne réutilisez PAS** vos seringues préremplies d'AJOVY, sans quoi vous pourriez vous blesser ou contracter une infection.
- **Ne partagez PAS** vos seringues préremplies d'AJOVY avec une autre personne, sans quoi vous pourriez lui transmettre une infection ou en contracter une.
- Vous pouvez vous administrer AJOVY vous-même. Si vous ne vous sentez pas à l'aise, attendez qu'un fournisseur de soins de santé vous ait montré à utiliser correctement les seringues préremplies avant de prendre votre première dose d'AJOVY. Le même conseil s'applique à tout aide-soignant qui doit vous administrer votre première dose.

Conditions d'entreposage

- Conservez AJOVY au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C.
- Laissez AJOVY dans son emballage d'origine, afin de le protéger de la lumière.
- Au besoin, AJOVY peut demeurer à la température ambiante (20 °C à 25 °C), dans son emballage d'origine, jusqu'à 7 jours durant. N'utilisez pas AJOVY s'il est demeuré hors du réfrigérateur pendant 7 jours ou plus. Si tel est le cas, jetez-le dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.
- **Ne mettez PAS** AJOVY au congélateur. Si AJOVY a gelé, jetez-le dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.
- Conservez AJOVY à l'abri de la chaleur extrême et de la lumière directe du soleil.
- **Ne secouez PAS** les seringues préremplies d'AJOVY.
- Conservez les seringues préremplies d'AJOVY hors de la portée des enfants.

Seringue préremplie d'AJOVY (aspect avant l'utilisation). Voir la figure A.

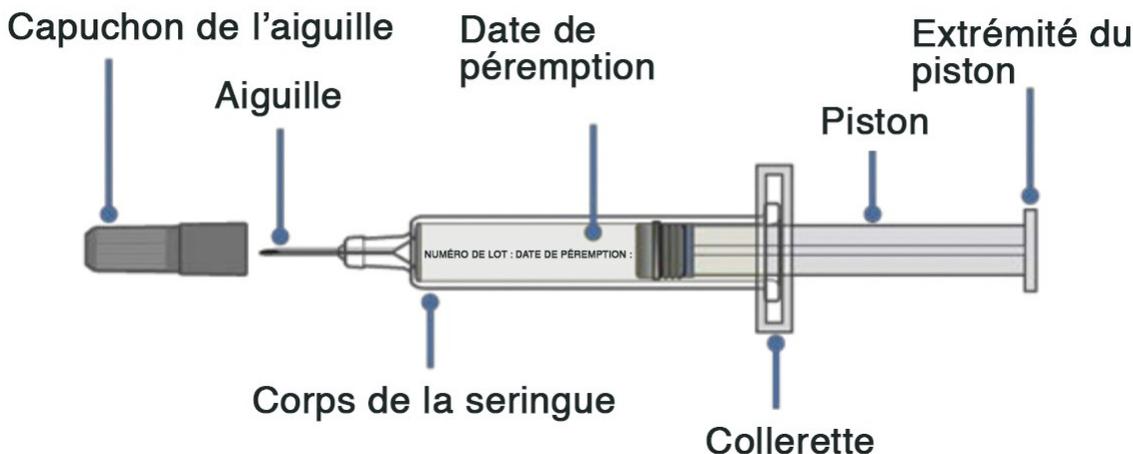


Figure A. Aspect avant utilisation.

Seringue préremplie d'AJOVY (aspect après l'utilisation). Voir la figure B.



Figure B. Aspect de la seringue après utilisation.

Injection d'AJOVY Veuillez lire ce qui suit avant de procéder à l'injection.



Étape 1. Vérifiez votre ordonnance.

AJOVY est offert sous forme de seringues préremplies à usage unique. Votre médecin vous prescrira la dose qui vous convient le mieux.

- Si votre médecin vous a prescrit la dose mensuelle de 225 mg, il vous faudra utiliser 1 seringue préremplie par mois pour votre injection mensuelle.
- Si votre médecin vous a prescrit la dose trimestrielle de 675 mg, il vous faudra utiliser 3 seringues préremplies l'une après l'autre pour chaque injection. Vous devrez vous administrer ces injections une fois tous les 3 mois.

Avant d'injecter le produit, vérifiez toujours sur l'étiquette de la seringue préremplie que le médicament est le bon et que la dose d'AJOVY est bien celle que vous devez recevoir. En cas de doute, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Étape 2. Sortez la seringue préremplie de son emballage.

- Il se peut, selon la dose qui vous a été prescrite, que vous deviez utiliser plus d'une seringue préremplie.
- **Saisissez** la seringue comme l'illustre la figure C.
- **Retirez** la seringue de son emballage.
- **Ne secouez PAS** la seringue préremplie, sans quoi l'action du médicament pourrait en souffrir.

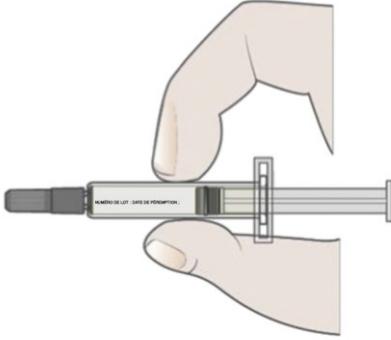


Figure C.

Étape 3. Rassemblez le matériel nécessaire à l'injection d'AJOVY.

- **Rassemblez** le matériel dont vous aurez besoin pour l'injection d'AJOVY (figure D) ainsi que le nombre de seringues préremplies de 225 mg correspondant à la dose d'AJOVY prescrite.
 - Si votre dose d'AJOVY est de 225 mg, vous aurez besoin d'une seule (1) seringue préremplie de 225 mg.
 - Si votre dose d'AJOVY est de 675 mg, vous aurez besoin de trois (3) seringues préremplies de 225 mg.
 - Tampons d'alcool (non fournis)
 - Tampons de gaze ou d'ouate (non fournis)
 - Contenant résistant pour objets pointus ou tranchants (non fourni)



Figure D. Matériel nécessaire à l'injection d'AJOVY.

Si vous ne disposez pas de contenant résistant pour objets pointus ou tranchants, adressez-vous à votre pharmacien ou à votre professionnel de la santé.

Étape 4. Laissez AJOVY atteindre la température ambiante.

- **Disposez** le matériel rassemblé à l'étape 3 sur une surface plane et propre.
- **Attendez** une trentaine de minutes que le médicament atteigne la température ambiante.
- **N'exposez PAS** la seringue préremplie directement à la lumière du soleil, car cela pourrait détériorer le médicament à l'intérieur.
- **Ne réchauffez PAS** les seringues préremplies autrement — par exemple à l'aide d'eau chaude ou d'un four à micro-ondes — que de la façon recommandée, car cela pourrait détériorer le médicament à l'intérieur.



Étape 5. Lavez-vous les mains.

- **Lavez-vous les mains** à l'eau et au savon, puis séchez-les comme il faut avec une serviette propre. Prenez garde de toucher votre visage ou vos cheveux après.

Étape 6. Inspectez attentivement la seringue préremplie d'AJOVY.

Remarque : La seringue préremplie peut contenir des bulles d'air, ce qui est tout à fait normal. **Ne purgez PAS** la seringue de ces bulles d'air avant l'injection. La présence de ces bulles d'air pendant l'injection d'AJOVY est inoffensive.

Avant de procéder à l'injection, vérifiez que la solution contenue dans la seringue préremplie soit limpide et incolore ou à peine jaune (voir la figure E). N'utilisez pas la seringue préremplie si le liquide est coloré ou trouble, ou s'il contient des particules ou a gelé. Si tel est le cas, communiquez avec votre fournisseur de soins de santé ou votre pharmacien.

Vérifiez que la seringue préremplie porte la mention « AJOVY ».

Vérifiez la date de péremption inscrite sur l'étiquette de la seringue préremplie.

Il est important que vous procédiez à toutes les vérifications ci-dessus pour vous assurer d'utiliser le médicament en toute sécurité.

N'utilisez pas la seringue préremplie si elle présente des défauts visibles, tels qu'une fissure ou une fuite. Le cas échéant, passez à l'étape 12 pour savoir comment en disposer.

N'utilisez pas le médicament s'il ne s'agit pas du bon.

N'utilisez pas la seringue préremplie si la date de péremption est échue.

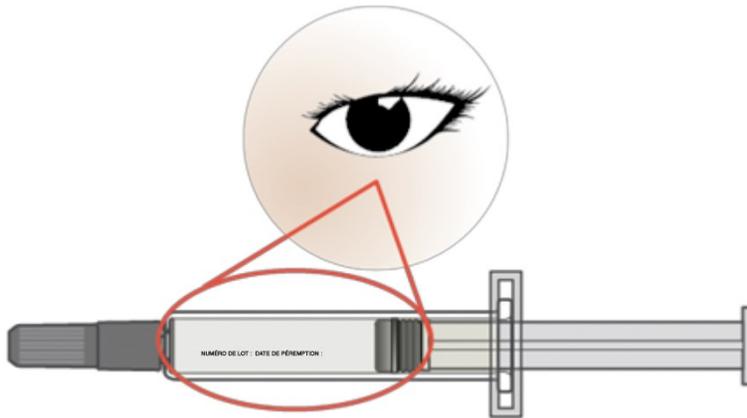


Figure E. Vérification du contenu de la seringue préremplie.

Étape 7. Choisissez la zone d'injection.

- **Choisissez** une zone d'injection parmi les suivantes (voir la figure F).
 - **région abdominale** (à l'exclusion du pourtour du nombril sur une distance de 5 cm)
 - **devant des cuisses**, à partir d'au moins 5 cm au-dessus du genou jusqu'à 5 cm au-dessous de l'aîne
 - **dos du bras**, dans la partie arrière charnue de l'humérus

Remarque : Certaines régions (comme le dos du bras) sont difficiles à atteindre. Vous pourriez devoir demander l'aide d'une personne formée à l'administration d'injections si vous ne parvenez pas à atteindre une région difficile d'accès.



Figure F. Zones d'injection.

Étape 8. Nettoyez la zone d'injection.

- **Nettoyez** la région choisie à l'aide d'un tampon d'alcool vierge.
- **Attendez** 10 secondes que la peau sèche avant de faire l'injection.
- En cas de sensibilité, rougeur, contusion, callosité, tatouage, induration, cicatrice ou vergetures, **choisissez une autre région** pour injecter AJOVY.
- **N'injectez PAS** AJOVY dans la même région qu'un autre médicament.

- Si votre posologie est de 675 mg et que vous désiriez faire les trois injections requises dans la même région, veillez à ce que la deuxième et la troisième soient faites dans un autre point d'injection que la précédente.

Étape 9. Retirez le capuchon de l'aiguille et ne le remettez pas en place.

- **Saisissez** le corps de la seringue préremplie dans une main.
- De l'autre main, **tirez d'un seul coup** sur le capuchon de l'aiguille (voir la figure G). **Ne tentez pas de dévisser** le capuchon.
- **Jetez immédiatement** le capuchon de l'aiguille.
- Afin d'éviter toute blessure ou infection, **ne remettez pas** le capuchon sur l'aiguille de la seringue préremplie.

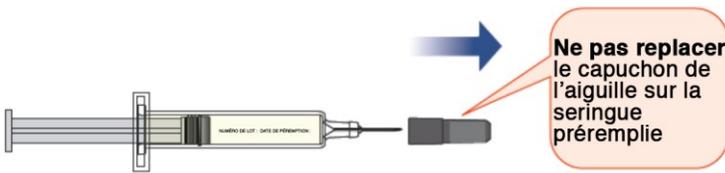


Figure G. Retrait du capuchon de l'aiguille.

Étape 10. Administrez l'injection en suivant les quatre étapes ci-dessous.

<p>1. Avec votre main libre, pincez délicatement la zone cutanée que vous avez nettoyée, afin de former un pli d'au moins 2,5 cm.</p>	<p>2. Insérez l'aiguille dans le pli cutané, avec un angle de 45 à 90 degrés.</p>	<p>3. Après pénétration complète de l'aiguille dans la peau, servez-vous de votre pouce pour appuyer sur le piston.</p>	<p>4. Appuyez lentement sur le piston, jusqu'au bout, afin d'injecter la totalité du médicament.</p>

Étape 11. Retirez l'aiguille du pli cutané.

- Une fois l'injection de tout le médicament terminée, **retirez l'aiguille d'un seul coup** (voir la figure H).

- **Ne remplacez jamais** le capuchon sur l'aiguille, afin d'éviter toute blessure ou infection.

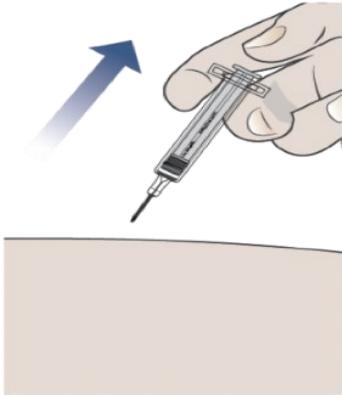


Figure H. Retrait de l'aiguille.

Étape 12. Exercez une pression sur le point d'injection.

- À l'aide d'un tampon de gaze ou d'ouate sec et propre, **appliquez pendant quelques secondes une légère pression sur le point d'injection.**
- **Ne frottez PAS** le point d'injection.
- **Ne réutilisez PAS** la seringue préremplie.

Étape 13. Jetez immédiatement la seringue préremplie.



- Dès que vous en avez terminé, placez vos seringues préremplies, aiguilles et objets pointus ou tranchants usés dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.
- **Ne jetez pas d'aiguilles éparses, de seringues ou de seringues préremplies dans vos ordures ménagères. Ne mettez pas votre contenant pour objets pointus ou tranchants usés au recyclage.**
- Si vous ne disposez pas d'un contenant pour objets pointus ou tranchants, vous pouvez utiliser un contenant :
 - fait d'une matière plastique robuste;
 - pouvant être refermé au moyen d'un couvercle bien ajusté, résistant aux perforations par un objet pointu ou tranchant;
 - reposant à la verticale et stable pendant l'utilisation;
 - qui ne fuit pas;

- muni d'une étiquette indiquant clairement la présence de déchets dangereux à l'intérieur.
- Une fois que le contenant pour objets pointus ou tranchants est presque plein, mettez-le au rebut conformément aux recommandations de votre localité sur l'élimination des contenants pour objets pointus ou tranchants. Il est possible que l'élimination des seringues usées relève de certaines lois fédérales ou provinciales.
- **Ne jetez pas** votre contenant pour objets pointus ou tranchants usés avec les ordures ménagères, à moins que cela ne soit permis dans votre communauté. **Ne mettez pas** votre contenant pour objets pointus ou tranchants usés au recyclage.

Injection terminée

Mode d'emploi

AJOVY^{MD} (frémanezumab) injectable en auto-injecteur prérempli, pour usage sous-cutané

Pour injection sous-cutanée seulement

Lisez et suivez le mode d'emploi de votre auto-injecteur prérempli d'AJOVY avant chaque utilisation et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance.

Important:

- L'auto-injecteur prérempli d'AJOVY est exclusivement réservé à l'usage unique. Après son utilisation, jetez immédiatement AJOVY dans un contenant pour objets pointus ou tranchants. Ne jetez pas ce contenant dans vos ordures ménagères.
- Avant d'injecter AJOVY, laissez-le atteindre la température ambiante pendant une trentaine de minutes.
- Conservez l'auto-injecteur prérempli d'AJOVY hors de la portée des enfants.
- Afin de prévenir les infections, **ne touchez pas** l'aiguille après en avoir retiré le capuchon protecteur.
- **N'injectez PAS** AJOVY dans une veine (injection intraveineuse).
- **Ne réutilisez PAS** l'auto-injecteur prérempli d'AJOVY, sans quoi vous pourriez vous blesser ou contracter une infection.
- **Ne partagez pas** l'auto-injecteur prérempli d'AJOVY avec une autre personne, sans quoi vous pourriez lui transmettre une infection ou en contracter une.

Vous pouvez vous administrer AJOVY vous-même. Si vous ne vous sentez pas à l'aise, attendez qu'un professionnel de la santé vous ait montré à utiliser correctement l'auto-injecteur prérempli avant de prendre votre première dose d'AJOVY. Le même conseil s'applique à tout proche aidant qui doit vous administrer votre première dose.

Conditions d'entreposage

- Conservez AJOVY au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C.
- Laissez AJOVY dans son emballage d'origine, afin de le protéger de la lumière.
- Au besoin, AJOVY peut demeurer à la température ambiante (jusqu'à 20 °C - 25 °C), dans son emballage d'origine, jusqu'à 7 jours durant. N'utilisez pas AJOVY s'il est demeuré hors du réfrigérateur pendant 7 jours ou plus. Si tel est le cas, jetez-le dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.
- **Ne mettez PAS** AJOVY au congélateur. Si AJOVY a gelé, jetez-le dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.
- Conservez AJOVY à l'abri de la chaleur extrême et de la lumière directe du soleil.

- Ne secouez PAS l'auto-injecteur prérempli d'AJOVY.

Auto-injecteur prérempli d'AJOVY (aspect avant l'utilisation). Voir la figure A.

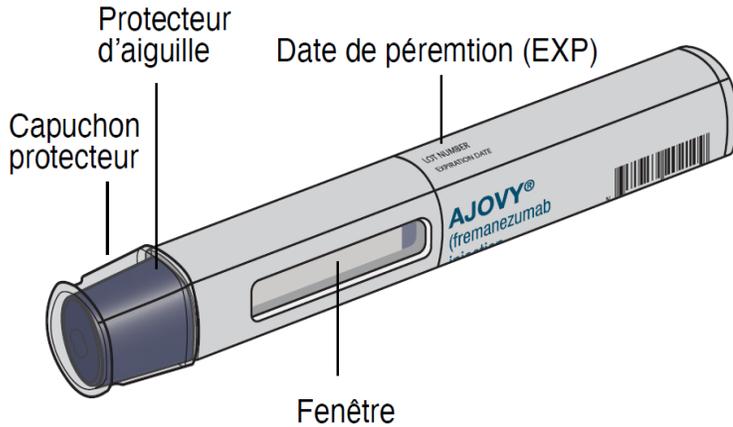


Figure A. Auto-injecteur prérempli d'AJOVY

Auto-injecteur prérempli d'AJOVY (aspect après l'utilisation). Voir la figure B.

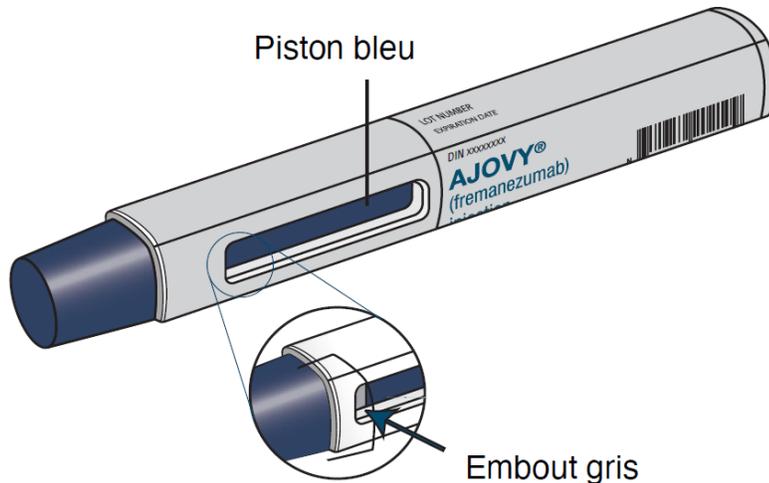


Figure B. Aspect de l'auto-injecteur après utilisation.

- Le piston bleu se déplace vers le bas de la fenêtre durant l'injection. Lorsque l'injection est terminée, le piston bleu remplit la fenêtre. **Remarque :** Lorsque le piston bleu remplit la fenêtre, vous pourrez encore voir l'embout gris du piston comme le montre la figure B.
- Pendant l'injection d'AJOVY, tenir l'auto-injecteur prérempli de manière à ce que votre main ne cache pas la fenêtre.



Veillez lire ce qui suit avant de procéder à l'injection.

Étape 1. Vérifiez votre ordonnance.

AJOVY est offert sous forme d'un auto-injecteur prérempli à dose unique. Votre médecin vous prescrira la dose qui vous convient le mieux.

- Si votre médecin vous a prescrit la dose mensuelle de 225 mg d'AJOVY, il vous faudra utiliser 1 auto-injecteur prérempli de 225 mg par mois pour votre injection mensuelle.
- Si votre médecin vous a prescrit la dose trimestrielle de 675 mg, il faudra vous administrer 3 injections, l'une après l'autre, en utilisant un auto-injecteur prérempli de 225 mg d'AJOVY pour chaque injection. Vous devrez vous administrer ces injections une fois tous les 3 mois.

Avant d'injecter le produit, vérifiez toujours sur l'étiquette de l'auto-injecteur prérempli que le médicament est le bon et que la dose d'AJOVY est bien celle que vous devez recevoir. En cas de doute, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Mode d'administration de l'injection d'AJOVY

Étape 2. Sortez l'auto-injecteur prérempli de son emballage.

- Il se peut, selon la dose qui vous a été prescrite, que vous deviez utiliser plus d'un auto-injecteur prérempli.
- **Retirez** l'auto-injecteur de son emballage (figure C).
- **Ne secouez pas** l'auto-injecteur prérempli, sans quoi l'action du médicament pourrait en souffrir.

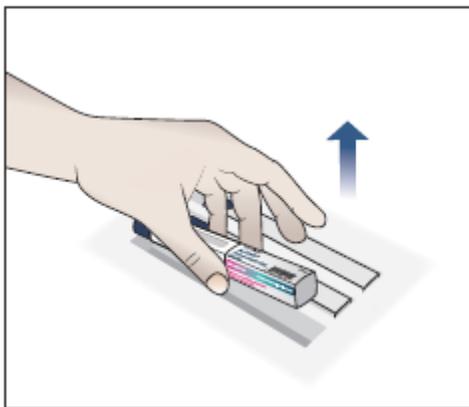


Figure C. Comment sortir l'auto-injecteur prérempli de son emballage

Étape 3. Rassemblez le matériel nécessaire à l'injection d'AJOVY.

- **Rassemblez** le matériel dont vous aurez besoin pour l'injection d'AJOVY (figure D) ainsi que le nombre d'auto-injecteur prérempli de 225 mg correspondant à la dose d'AJOVY prescrite.
 - Si votre dose d'AJOVY est de 225 mg, vous aurez besoin d'un seul (1) auto-injecteur prérempli de 225 mg.
 - Si votre dose d'AJOVY est de 675 mg, vous aurez besoin de trois (3) auto-injecteurs préremplis de 225 mg.
 - Tampons d'alcool (non fournis)
 - Tampons de gaze ou d'ouate (non fournis)
 - Contenant résistant pour objets pointus ou tranchants (non fourni)



Figure D. Matériel nécessaire à l'injection d'AJOVY

Si vous ne disposez pas de contenant résistant pour objets pointus ou tranchants, adressez-vous à votre pharmacien ou à votre professionnel de la santé.

Étape 4. Laissez AJOVY atteindre la température ambiante.

- **Disposez** le matériel rassemblé à l'étape 3 sur une surface plane et propre.
- **Attendez** une trentaine de minutes que le médicament atteigne la température ambiante.
- **N'exposez PAS** l'auto-injecteur prérempli directement à la lumière du soleil, car cela pourrait détériorer le médicament à l'intérieur.

- **Ne réchauffez PAS** l'auto-injecteur prérempli autrement — par exemple à l'aide d'eau chaude ou d'un four à micro-ondes — que de la façon recommandée, car cela pourrait détériorer le médicament à l'intérieur.



Étape 5. Lavez-vous les mains.

- **Lavez-vous les mains** à l'eau et au savon, puis séchez-les comme il faut avec une serviette propre. Prenez garde de toucher votre visage ou vos cheveux après.

Étape 6. Inspectez attentivement l'auto-injecteur prérempli d'AJOVY.

Remarque : L'auto-injecteur prérempli peut contenir des bulles d'air, ce qui est tout à fait normal. **Ne purgez PAS** l'auto-injecteur de ces bulles d'air avant l'injection.

La présence de ces bulles d'air pendant l'injection d'AJOVY est inoffensive.

<ul style="list-style-type: none"> • Avant de procéder à l'injection, vérifiez que la solution contenue dans l'auto-injecteur prérempli soit limpide et incolore ou à peine jaune (voir la figure E). N'utilisez pas l'auto-injecteur prérempli si le liquide est coloré ou trouble, ou s'il contient des particules ou a gelé. Si tel est le cas, communiquez avec votre fournisseur de soins de santé ou votre pharmacien. 	<ul style="list-style-type: none"> • N'utilisez pas l'auto-injecteur prérempli s'il présente des défauts visibles, tels qu'une fissure ou une fuite. Le cas échéant, passez à l'étape 12 pour savoir comment en disposer.
<ul style="list-style-type: none"> • Vérifiez que l'auto-injecteur prérempli porte la mention « AJOVY ». 	<ul style="list-style-type: none"> • N'utilisez pas le médicament s'il ne s'agit pas du bon.
<ul style="list-style-type: none"> • Vérifiez la date de péremption (EXP) inscrite sur l'étiquette de l'auto-injecteur prérempli. 	<ul style="list-style-type: none"> • N'utilisez pas l'auto-injecteur prérempli si la date de péremption (EXP) est échue.

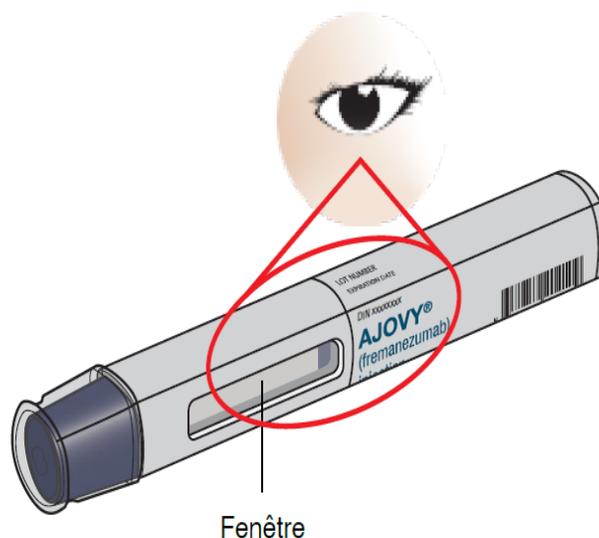


Figure E. Vérification du contenu de l'auto-injecteur prérempli

Étape 7. Choisissez la zone d'injection.

- **Choisissez** une zone d'injection parmi les suivantes (voir la figure F).
 - **région abdominale** (à l'exclusion du pourtour du nombril sur une distance de 5 cm)
 - **devant des cuisses**, à partir d'au moins 5 cm au-dessus du genou jusqu'à 5 cm au-dessous de l'aîne
 - **dos du bras**, dans la partie arrière charnue de l'humérus



Figure F. Zones d'injection

Remarque : Certaines régions (comme le dos du bras) sont difficiles à atteindre. Vous pourriez devoir demander l'aide d'une personne formée à l'administration d'injections si vous ne parvenez pas à atteindre une région difficile d'accès.

Étape 8. Nettoyez la zone d'injection.

- **Nettoyez** la région choisie à l'aide d'un tampon d'alcool vierge.
- **Attendez** 10 secondes que la peau sèche avant de faire l'injection.

- En cas de sensibilité, rougeur, contusion, callosité, tatouage, induration, cicatrice ou vergetures, **choisissez une autre région** pour injecter AJOVY.
- **N'injectez PAS** AJOVY dans la même région qu'un autre médicament.
- Si votre posologie est de 675 mg et que vous désiriez faire les trois injections requises dans la même région, veillez à ce que la deuxième et la troisième soient faites dans un autre point d'injection que la précédente.

Étape 9. Retirez le capuchon de l'aiguille et ne le remettez pas en place.

- **Saisissez** le corps de l'auto-injecteur prérempli dans une main.
- De l'autre main, **tirez d'un seul coup** sur le capuchon protecteur de l'aiguille (voir la figure G). **Ne tentez pas de dévisser** le capuchon.
- **Jetez** immédiatement le capuchon protecteur de l'aiguille.
- Afin d'éviter toute blessure ou infection, **ne remettez PAS** le capuchon protecteur sur l'aiguille de l'auto-injecteur prérempli.

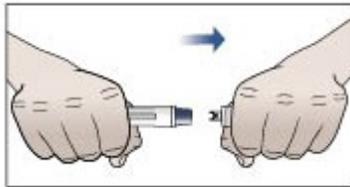


Figure G. Retrait du capuchon protecteur de l'aiguille

Étape 10. Administrez l'injection en suivant les trois étapes ci-dessous.

10.1 Placer l'auto-injecteur prérempli à un angle de 90 degrés contre votre peau au site d'injection que vous avez nettoyé (voir la figure H).

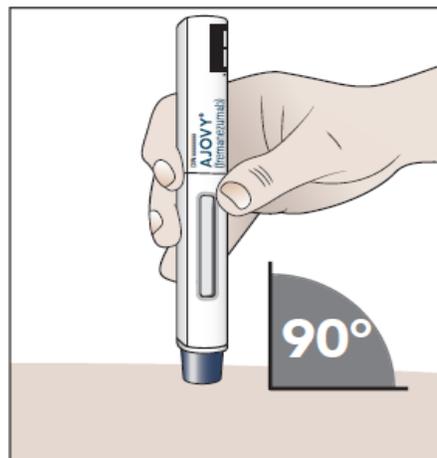


Figure H Administrez votre injection

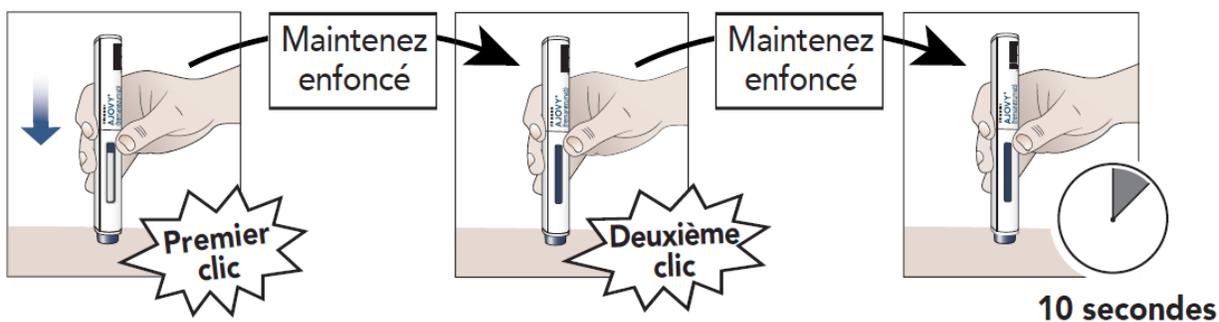
10.2 Poussez sur l'auto-injecteur prérempli vers le bas et le tenir fermement en place contre la peau pendant environ 30 secondes.

Maintenez enfoncé jusqu'à ce que les 3 étapes ci-dessous soient terminées.

1. Vous entendez un premier « clic » (cela signale le début de l'injection et le piston bleu commence à se déplacer).

2. Vous entendez un second « clic » (environ 15 secondes après le premier clic. Le piston se déplace vers le bas de la fenêtre à mesure que le médicament est injecté).

3. Attendez 10 secondes de plus (pour être certain que tout le médicament est injecté).



10.3 Vérifiez que le piston bleu remplisse la fenêtre **et enlevez** l'auto-injecteur de la peau en tirant l'auto-injecteur vers le haut (voir la figure 1).

Remarque : Lorsque le piston bleu remplit la fenêtre, **vous pourrez voir l'embout gris du piston.**

Lorsque l'auto-injecteur prérempli est soulevé de la peau, le capuchon protecteur de l'aiguille revient à sa position initiale (avant l'utilisation) et s'enclenche, recouvrant l'aiguille.

N'essayez PAS de remettre le capuchon protecteur sur l'auto-injecteur prérempli, car vous n'en avez plus besoin.

N'essayez PAS de réutiliser l'auto-injecteur prérempli.

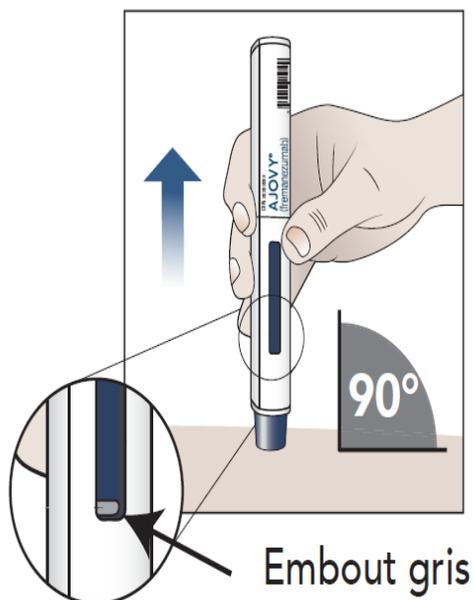


Figure I Le piston bleu remplit la fenêtre, mais l’embout gris du piston est visible.

Étape 11. Exercez une pression sur le point d’injection.

- À l’aide d’un tampon d’ouate ou de gaze sec et propre, **exercez** pendant quelques secondes **une légère pression sur le point d’injection**.
- **Ne frottez PAS** le point d’injection.
- **Ne réutilisez PAS** l’auto-injecteur prérempli.

Étape 12. Jetez immédiatement l’auto-injecteur prérempli.



- Dès que vous en avez terminé, placez vos auto-injecteurs préremplis dans un contenant pour objets pointus ou tranchants approuvé par Santé Canada.

- **Ne jetez PAS les auto-injecteurs préremplis dans vos ordures ménagères. Ne mettez pas votre contenant pour objets pointus ou tranchants usés au recyclage.**
- Si vous ne disposez pas d'un contenant pour objets pointus ou tranchants approuvé par Santé Canada, vous pouvez utiliser un contenant :
 - fait d'une matière plastique robuste;
 - pouvant être refermé au moyen d'un couvercle bien ajusté, résistant aux perforations par un objet pointu ou tranchant;
 - reposant à la verticale et stable pendant l'utilisation;
 - qui ne fuit pas;
 - muni d'une étiquette indiquant clairement la présence de déchets dangereux à l'intérieur.
- Une fois que le contenant pour objets pointus ou tranchants est presque plein, mettez-le au rebut conformément aux recommandations de votre localité sur l'élimination des contenants pour objets pointus ou tranchants. Il est possible que l'élimination des autoinjecteurs usés relève de certaines lois fédérales ou provinciales.
- **Ne jetez PAS** votre contenant pour objets pointus ou tranchants usés avec les ordures ménagères, à moins que cela ne soit permis dans votre communauté. **Ne mettez pas** votre contenant pour objets pointus ou tranchants usés au recyclage.

Injection terminée