

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AJOVY 225 mg solution injectable en seringue préremplie  
AJOVY 225 mg solution injectable en stylo prérempli

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Seringue préremplie

Une seringue préremplie contient 225 mg de frémanezumab.

### Stylo prérempli

Un stylo prérempli contient 225 mg de frémanezumab.

Le frémanezumab est un anticorps monoclonal humanisé produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable (injection)

Solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, avec un pH de 5,5 et une osmolalité comprise entre 300 et 450 mOsm/kg.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

AJOVY est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte présentant au moins 4 jours de migraine par mois.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la migraine.

#### Posologie

Deux options posologiques sont disponibles :

- 225 mg une fois par mois (administration mensuelle) ou
- 675 mg tous les trois mois (administration trimestrielle)

En cas de changement de schéma posologique, la première dose du nouveau schéma doit être administrée à la date d'administration prévue par le schéma posologique précédent.

Lors de l'instauration du traitement par le frémanezumab, le traitement préventif concomitant de la migraine peut être poursuivi, si le prescripteur l'estime nécessaire (voir rubrique 5.1).

Le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement. La décision de poursuivre le traitement doit être prise au cas par cas. Il est ensuite recommandé d'évaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement.

#### *Oubli d'une dose*

En cas d'oubli d'une injection de frémanezumab à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et au schéma indiqués. Il ne faut pas administrer de dose double pour compenser une dose oubliée.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Les données disponibles sont limitées concernant l'utilisation du frémanezumab chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans. D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est requise (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale ou hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'AJOVY chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

AJOVY doit être administré uniquement par injection sous-cutanée. AJOVY peut être injecté dans les zones de l'abdomen, de la cuisse ou de la partie supérieure du bras, qui ne sont pas sensibles, ne présentent pas d'ecchymose, de rougeur ou d'induration. En cas d'injections multiples, les sites d'injection doivent être alternés.

Les patients peuvent faire les injections eux-mêmes s'ils ont été formés à la technique d'auto-injection sous-cutanée par un professionnel de santé. Pour des instructions plus détaillées sur l'administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Réactions d'hypersensibilité graves

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées dans de rares cas avec le frémanezumab (voir rubrique 4.8). La plupart des réactions se sont produites dans les 24 heures suivant l'administration, bien que certaines réactions aient été plus tardives. Les patients doivent être avertis des symptômes associés aux réactions d'hypersensibilité. Si une réaction d'hypersensibilité grave survient, instaurer un traitement approprié et ne pas poursuivre les administrations de frémanezumab (voir rubrique 4.3).

## Maladies cardiovasculaires majeures

Les patients atteints de certaines maladies cardiovasculaires majeures ont été exclus des études cliniques (voir rubrique 5.1). Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.

## Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec AJOVY. Aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue en raison des caractéristiques du frémanezumab. En outre, dans les études cliniques, l'utilisation concomitante de traitements de la crise de migraine (en particulier les analgésiques, les dérivés de l'ergot de seigle et les triptans) et de médicaments préventifs contre la migraine n'a pas affecté la pharmacocinétique du frémanezumab.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'AJOVY chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'AJOVY pendant la grossesse.

#### Allaitement

On ne sait pas si le frémanezumab est excrété dans le lait maternel. Les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance et leur concentration décroît rapidement par la suite. Par conséquent, un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu pendant cette courte période. Par la suite, l'utilisation du frémanezumab pourra être envisagée au cours de l'allaitement uniquement en cas de besoin clinique.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'être humain. Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

AJOVY n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Au total, plus de 2 500 patients (plus de 1 900 patient-années) ont été traités par AJOVY au cours des études déposées lors de l'enregistrement du médicament. Plus de 1 400 patients ont été traités pendant au moins 12 mois.

Les effets indésirables (EI) fréquemment rapportés ont été des réactions locales au site d'injection (douleur [24 %], induration [17 %], érythème [16 %] et prurit [2 %]).

## Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les EI rapportés pendant les études cliniques et dans le cadre des notifications post-commercialisation sont présentés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les EI sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les EI sont présentés par fréquence, les EI les plus fréquents étant cités en premier.

Les EI suivants ont été identifiés avec AJOVY (tableau 1).

**Tableau 1 : effets indésirables observés**

| Classe de systèmes d'organes selon MedDRA                      | Fréquence     | Effet indésirable   |
|--|---------------|---|
| <i>Affections du système immunitaire</i>                       | Peu fréquent  | Réactions d'hypersensibilité telles que rash, prurit, urticaire et gonflement |
|  | Rare          | Réaction anaphylactique   |
| <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> | Très fréquent | Douleur au site d'injection   |
|  |               | Induration au site d'injection  |
|  |               | Érythème au site d'injection  |
|  | Fréquent      | Prurit au site d'injection  |
|  | Peu fréquent  | Rash au site d'injection  |

## Description de certains effets indésirables particuliers

### *Réactions au site d'injection*

Les réactions locales les plus fréquemment observées au site d'injection ont été la douleur, l'induration et l'érythème. Toutes les réactions locales au site d'injection ont été transitoires et principalement de sévérité légère à modérée. La douleur, l'induration et l'érythème ont été typiquement observés immédiatement après l'injection alors que le prurit et le rash sont apparus dans un délai médian de respectivement 24 et 48 heures. Toutes les réactions au site d'injection se sont résolues, le plus souvent dans les quelques heures ou jours qui ont suivi. Les réactions au site d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament.

### *Réactions d'hypersensibilité graves*

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées dans de rares cas. La plupart de ces réactions se sont produites dans les 24 heures suivant l'administration, bien que certaines réactions aient été plus tardives.

### *Immunogénicité*

Au cours des études contrôlées versus placebo, 0,4 % des patients (6 patients sur 1 701) traités par le frémamezumab ont développé des anticorps anti-médicament. Les taux de ces anticorps étaient faibles. Un de ces six patients a développé des anticorps neutralisants. Après 12 mois de traitement, des anticorps anti-médicament ont été détectés chez 2,3 % des patients (43 sur 1 888), avec 0,95 % des patients ayant développé des anticorps neutralisants. La sécurité et l'efficacité du frémamezumab n'ont pas été affectées par le développement d'anticorps anti-médicament.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 2 000 mg ont été administrées par voie intraveineuse au cours des études cliniques sans signe de toxicité dose-limitante. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller tout signe ou symptôme relatif à une réaction indésirable chez le patient et d'instaurer le traitement symptomatique approprié si nécessaire.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésiques, antagonistes du peptide relié au gène calcitonine (CGRP). Code ATC : N02CD03.

#### Mécanisme d'action

Le frémanezumab est un anticorps monoclonal IgG2 $\Delta$ a/kappa humanisé dérivé d'un précurseur murin. Le frémanezumab se lie de manière sélective au Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) et empêche les deux isoformes du CGRP ( $\alpha$ - et  $\beta$ -CGRP) de se lier au récepteur du CGRP. Le mécanisme d'action précis par lequel le frémanezumab prévient les crises de migraine n'est pas connu, mais l'on pense que son effet modulateur au niveau du ganglion trigéminal permet de prévenir la migraine. Il a été montré que les taux de CGRP augmentent de manière significative pendant la crise de migraine et qu'ils reviennent ensuite à la normale avec le soulagement des céphalées.

Le frémanezumab est hautement spécifique du CGRP et il ne se lie pas aux membres proches de la même famille (par exemple, l'amyline, la calcitonine, l'interméline et l'adrénomédulline).

#### Efficacité et sécurité cliniques

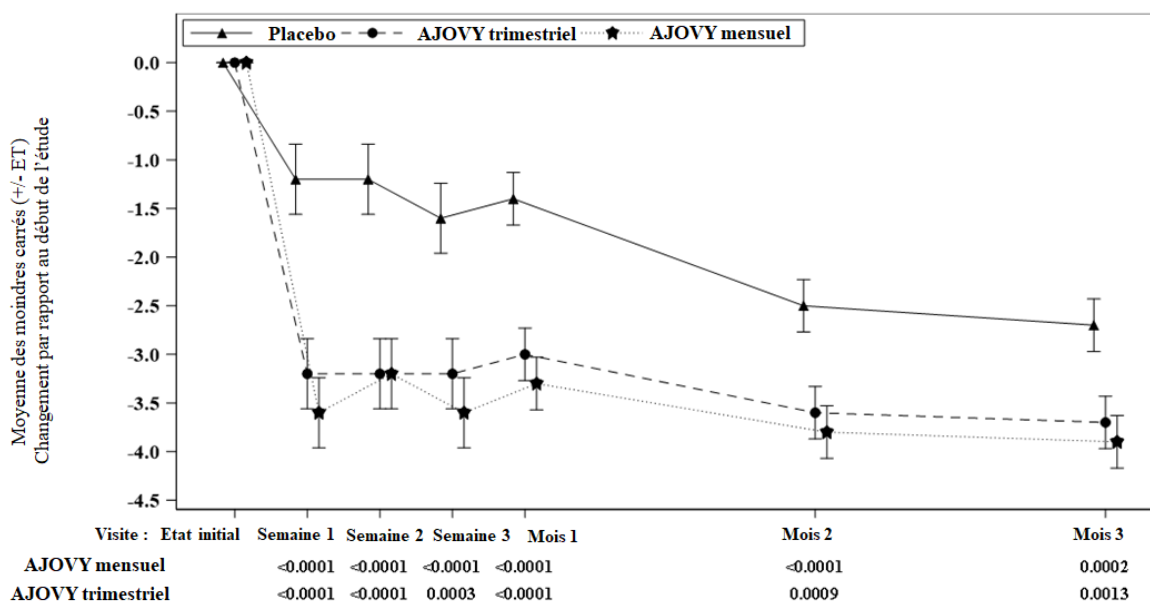
L'efficacité du frémanezumab a été évaluée dans deux études de phase III randomisées, d'une durée de 12 semaines, en double aveugle, contrôlées versus placebo, menées chez des patients adultes atteints de migraine épisodique (Étude 1) et chronique (Étude 2). Les patients inclus présentaient des antécédents de migraine (avec ou sans aura) depuis au moins 12 mois, selon les critères diagnostiques de la classification internationale des céphalées (International Classification of Headache Disorders, ICHD-III). Les patients âgés (> 70 ans), les patients prenant des opioïdes ou des barbituriques plus de 4 jours par mois et les patients ayant déjà présenté un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thromboemboliques étaient exclus.

#### Étude sur la migraine épisodique (Étude 1)

L'efficacité du frémanezumab a été évaluée dans le cadre de la migraine épisodique au cours d'une étude randomisée, multicentrique, d'une durée de 12 semaines, contrôlée versus placebo et menée en double aveugle (Étude 1). Des adultes ayant des antécédents de migraine épisodique (moins de 15 jours de céphalées par mois) ont été inclus dans l'étude. Au total, 875 patients (742 femmes et 133 hommes) ont été randomisés dans l'un des trois bras : 675 mg de frémanezumab une fois tous les trois mois (administration trimestrielle, n = 291), 225 mg de frémanezumab une fois par mois (administration mensuelle, n = 290) ou administration mensuelle de placebo (n = 294) par injection sous-cutanée. Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées et comparables entre les différents groupes de l'étude. L'âge médian des patients était de 42 ans (intervalle : 18 à 70 ans), 85 % étaient des femmes et 80 % étaient de type caucasien. La fréquence moyenne des migraines à l'inclusion était d'environ 9 jours de migraine par mois. Les patients étaient autorisés à prendre des traitements de crise des céphalées pendant l'étude. Un sous-ensemble de patients (21 %) était également autorisé à prendre de façon concomitante un médicament préventif d'utilisation courante (bêtabloquants, inhibiteur calcique/benzocycloheptène, antidépresseurs, anticonvulsivants). Globalement, 19 % des patients avaient utilisé auparavant du topiramate. Au total, 791 patients ont terminé la phase de traitement en double aveugle de 12 semaines.

Le critère d'efficacité primaire était la variation moyenne, par rapport à l'inclusion, du nombre moyen de jours de migraine par mois pendant la période de traitement de 12 semaines. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient l'obtention d'une réduction d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion du nombre mensuel de jours de migraine (taux de répondeurs à 50 %), la variation moyenne par rapport à l'inclusion du score MIDAS rapporté par le patient et la variation par rapport au début de l'étude du nombre moyen de jours de traitement de crise des céphalées par mois. Les schémas d'administration mensuel et trimestriel du frémanezumab ont tous deux entraîné une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente des principaux critères d'évaluation, comparativement au placebo (voir le tableau 2). En outre, l'effet du médicament est apparu dès le premier mois et s'est maintenu tout au long de la période de traitement (voir la figure 1).

**Figure 1 : variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre moyen de jours de migraine par mois au cours de l'Étude 1**



Moyenne à l'inclusion (moyenne mensuelle du nombre de jours de migraine) : Placebo : 9,1, AJOVY trimestriel : 9,2, AJOVY mensuel : 8,9.

**Tableau 2 : principaux résultats d'efficacité de l'Étude 1 dans la migraine épisodique**

| Critère d'efficacité                       | Placebo<br>(n = 290) | Frémanezumab<br>675 mg par trimestre<br>(n = 288) | Frémanezumab<br>225 mg par mois<br>(n = 287) |
|--|----------------------|---|--|
| <b>JMM</b>                                 |                      |   |  |
| Variation moyenne <sup>a</sup> (IC à 95 %) | -2,2 (-2,68, -1,71)  | -3,4 (-3,94, -2,96)                               | -3,7 (-4,15, -3,18)                          |
| DT (IC à 95 %) <sup>b</sup>                | -                    | -1,2 (-1,74, -0,69)                               | -1,4 (-1,96, -0,90)                          |
| Inclusion (ET)                             | 9,1 (2,65)           | 9,2 (2,62)  | 8,9 (2,63)                                   |
| Valeur de p (vs placebo) <sup>a</sup>      | -                    | <i>p</i> < 0,0001                                 | <i>p</i> < 0,0001                            |
| <b>JCM</b>                                 |                      |   |  |
| Variation moyenne <sup>a</sup> (IC à 95 %) | -1,5 (-1,88, -1,06)  | -3,0 (-3,39, -2,55)                               | -2,9 (-3,34, -2,51)                          |
| DT (IC à 95 %) <sup>b</sup>                | -                    | -1,5 (-1,95, -1,02)                               | -1,5 (-1,92, -0,99)                          |
| Inclusion (ET)                             | 6,9 (3,13)           | 7,2 (3,14)  | 6,8 (2,90)                                   |
| Valeur de p (vs placebo) <sup>a</sup>      | -                    | <i>p</i> < 0,0001                                 | <i>p</i> < 0,0001                            |
| <b>Taux de répondeurs à 50 % JMM</b>       |                      |   |  |
| Pourcentage [%]                            | 27,9 %               | 44,4 %  | 47,7 %                                       |

|   |                        |                        |                        |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|
| <i>Valeur de p (vs placebo)</i>             | -                      | <i>p &lt; 0,0001</i>   | <i>p &lt; 0,0001</i>   |
| <b>Taux de répondeurs à 75 % JMM</b>        |                        |                        |                        |
| Pourcentage [%]                             | 9,7 %                  | 18,4 %                 | 18,5 %                 |
| <i>Valeur de p (vs placebo)</i>             | -                      | <i>p = 0,0025</i>      | <i>p = 0,0023</i>      |
| <b>Score MIDAS total</b>                    |                        |                        |                        |
| Variation moyenne <sup>a</sup> (IC à 95 %)  | -17,5 (-20,62, -14,47) | -23,0 (-26,10, -19,82) | -24,6 (-27,68, -21,45) |
| Inclusion (ET)                              | 37,3 (27,75)           | 41,7 (33,09)           | 38 (33,30)             |
| <i>Valeur de p (vs placebo)<sup>a</sup></i> | -                      | <i>p = 0,0023</i>      | <i>p &lt; 0,0001</i>   |
| <b>JMTC</b>                                 |                        |                        |                        |
| Variation moyenne <sup>a</sup> (IC à 95 %)  | -1,6 (-2,04, -1,20)    | -2,9 (-3,34, -2,48)    | -3,0 (-3,41, -2,56)    |
| DT (IC à 95 %) <sup>b</sup>                 | -                      | -1,3 (-1,73, -0,78)    | -1,3 (-1,81, -0,86)    |
| Inclusion (ET)                              | 7,7 (3,60)             | 7,7 (3,70)             | 7,7 (3,37)             |
| <i>Valeur de p (vs placebo)<sup>a</sup></i> | -                      | <i>p &lt; 0,0001</i>   | <i>p &lt; 0,0001</i>   |

IC = intervalle de confiance ; JMTC = nombre de jours par mois de traitement de crise des céphalées ; JCM = nombre de jours de céphalées par mois d'intensité au moins modérée ; MIDAS = Migraine Disability Assessment (évaluation du handicap lié à la migraine) ; JMM = nombre de jours de migraine par mois ; ET = écart type ; DT = différence entre les traitements

<sup>a</sup> Pour tous les critères d'évaluation, la variation moyenne et les IC sont basés sur le modèle ANCOVA qui incluait le traitement, le sexe, la région et l'utilisation d'un médicament préventif à l'inclusion (oui/non) comme effets fixes et la valeur initiale correspondante et le nombre d'années depuis l'apparition des migraines comme covariables.

<sup>b</sup> La différence entre les traitements est basée sur l'analyse MMRM incluant le traitement, le sexe, la région et l'utilisation d'un médicament préventif à l'inclusion (oui/non), le mois et le mois de traitement comme effets fixes et la valeur initiale correspondante et le nombre d'années depuis l'apparition des migraines comme covariables.

Chez les patients prenant de façon concomitante un autre médicament préventif de la migraine, la différence entre les traitements en termes de réduction du nombre de jours de migraine par mois (JMM) observée entre le frémanezumab administré trimestriellement à la dose de 675 mg et le placebo a été de -1,8 jours (IC à 95 % : -2,95, -0,55) et entre le frémanezumab administré mensuellement à la dose de 225 mg et le placebo, de -2,0 jours (IC à 95 % : -3,21, -0,86).

Chez les patients qui avaient pris précédemment du topiramate, la différence entre les traitements en termes de réduction du nombre de jours de migraine par mois (JMM) observée entre le frémanezumab administré trimestriellement à la dose de 675 mg et le placebo a été de -2,3 jours (IC à 95 % : -3,64, -1,00) et entre le frémanezumab administré mensuellement à la dose de 225 mg et le placebo, de -2,4 jours (IC à 95 % : -3,61, -1,13).

### Étude sur la migraine chronique (Étude 2)

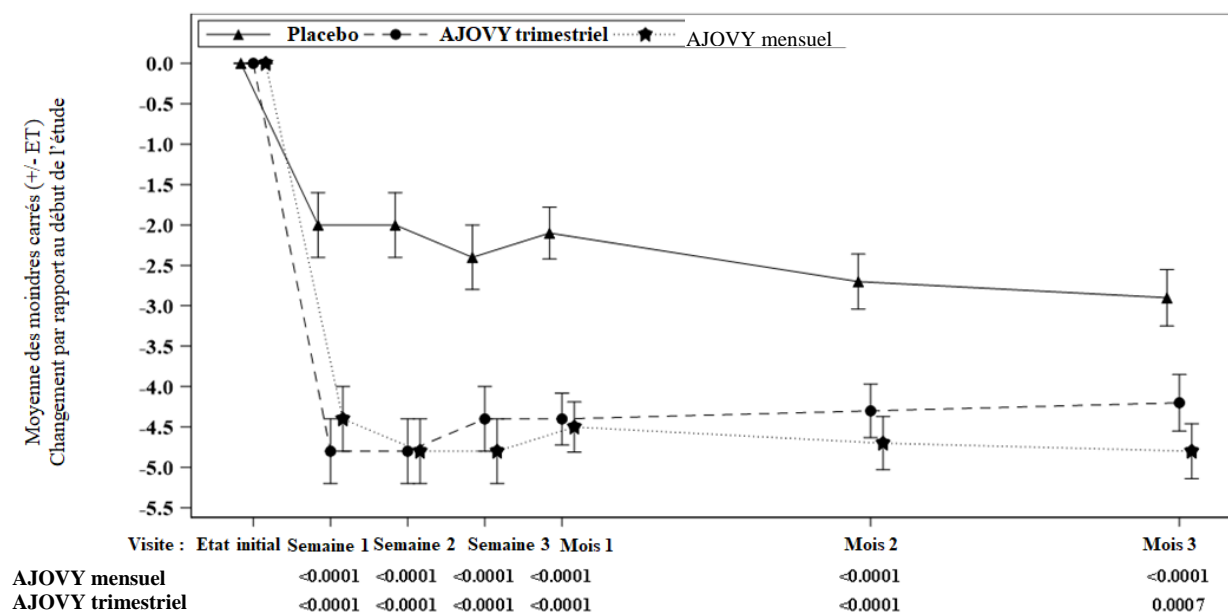
Le frémanezumab a été évalué dans le cadre de la migraine chronique au cours d'une étude randomisée, multicentrique, d'une durée de 12 semaines, contrôlée versus placebo et menée en double aveugle (Étude 2). La population de l'étude incluait des adultes ayant des antécédents de migraine chronique (15 jours de céphalées ou plus par mois). Au total, 1 130 patients (991 femmes et 139 hommes) ont été randomisés dans l'un des trois bras : dose initiale de 675 mg de frémanezumab suivie de 225 mg de frémanezumab une fois par mois (administration mensuelle, n = 379), 675 mg de frémanezumab tous les trois mois (administration trimestrielle, n = 376) ou administration mensuelle de placebo (n = 375) par injection sous-cutanée. Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées et comparables dans les différents groupes de l'étude. L'âge médian des patients était de 41 ans (intervalle : 18 à 70 ans), 88 % étaient des femmes et 79 % étaient de type caucasien. La fréquence moyenne des céphalées à l'inclusion était



d'environ 21 jours de céphalées par mois (dont 13 jours de céphalées d'intensité au moins modérée). Les patients étaient autorisés à prendre des traitements de crise des céphalées pendant l'étude. Un sous-ensemble de patients (21 %) était également autorisé à prendre de façon concomitante un médicament préventif d'utilisation courante (bêtabloquants, inhibiteur calcique/benzocycloheptène, antidépresseurs, anticonvulsivants). Globalement, 30 % des patients avaient précédemment utilisé du topiramate et 15 % de la toxine botulinique de type A. Au total, 1 034 patients ont terminé la phase de traitement en double aveugle de 12 semaines.

Le critère d'efficacité primaire était la variation moyenne, par rapport à l'inclusion, du nombre mensuel moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée pendant la période de traitement de 12 semaines. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient l'obtention d'une réduction d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion du nombre mensuel de jours de céphalées d'intensité au moins modérée (taux de répondeurs à 50 %), la variation moyenne par rapport à l'inclusion du score HIT-6 rapporté par le patient et la variation par rapport à l'inclusion du nombre moyen mensuel de jours de traitements de crise des céphalées. Les schémas d'administration mensuel et trimestriel du frémanezumab ont tous deux entraîné une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente des principaux critères d'évaluation, comparativement au placebo (voir le tableau 3). En outre, l'effet du médicament est apparu dès le premier mois et s'est maintenu tout au long de la période de traitement (voir la figure 2).

**Figure 2 : variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre mensuel moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée au cours de l'Étude 2**



Moyenne à l'inclusion (nombre mensuel moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée pour l'Étude 2) : Placebo : 13,3, AJOVY trimestriel : 13,2, AJOVY mensuel : 12,8.

**Tableau 3 : principaux résultats d'efficacité de l'Étude 2 dans la migraine chronique**

| Critère d'efficacité                       | Placebo<br>(n = 371) | Frémanezumab<br>675 mg par trimestre<br>(n = 375) | Frémanezumab<br>225 mg par mois avec<br>une dose initiale de<br>675 mg<br>(n = 375) |
|--|----------------------|---|---|
| <b>JCM</b>                                 |                      |   |   |
| Variation moyenne <sup>a</sup> (IC à 95 %) | -2,5 (-3,06, -1,85)  | -4,3 (-4,87, -3,66)                               | -4,6 (-5,16, -3,97)   |
| DT (IC à 95 %) <sup>b</sup>                | -                    | -1,8 (-2,45, -1,13)                               | -2,1 (-2,77, -1,46)   |
| Inclusion (ET)                             | 13,3 (5,80)          | 13,2 (5,45)                                       | 12,8 (5,79)   |

|  |                     |                     |                     |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| Valeur de <i>p</i> (vs placebo) <sup>a</sup> | -                   | <i>p</i> < 0,0001   | <i>p</i> < 0,0001   |
| <b>JMM</b>                                   |                     |                     |                     |
| Variation moyenne <sup>a</sup> (IC à 95 %)   | -3,2 (-3,86, -2,47) | -4,9 (-5,59, -4,20) | -5,0 (-5,70, -4,33) |
| DT (IC à 95 %) <sup>b</sup>                  | -                   | -1,7 (-2,44, -0,92) | -1,9 (-2,61, -1,09) |
| Inclusion (ET)                               | 16,3 (5,13)         | 16,2 (4,87)         | 16,0 (5,20)         |
| Valeur de <i>p</i> (vs placebo) <sup>a</sup> | -                   | <i>p</i> < 0,0001   | <i>p</i> < 0,0001   |
| <b>Taux de répondants à 50 % JCM</b>         |                     |                     |                     |
| Pourcentage [%]                              | 18,1 %              | 37,6 %              | 40,8 %              |
| Valeur de <i>p</i> (vs placebo)              | -                   | <i>p</i> < 0,0001   | <i>p</i> < 0,0001   |
| <b>Taux de répondants à 75 % JCM</b>         |                     |                     |                     |
| Pourcentage [%]                              | 7,0 %               | 14,7 %              | 15,2 %              |
| Valeur de <i>p</i> (vs placebo)              | -                   | <i>p</i> = 0,0008   | <i>p</i> = 0,0003   |
| <b>Score HIT-6 total</b>                     |                     |                     |                     |
| Variation moyenne <sup>a</sup> (IC à 95 %)   | -4,5 (-5,38, -3,60) | -6,4 (-7,31, -5,52) | -6,7 (-7,71, -5,97) |
| Inclusion (ET)                               | 64,1 (4,79)         | 64,3 (4,75)         | 64,6 (4,43)         |
| Valeur de <i>p</i> (vs placebo) <sup>a</sup> | -                   | <i>p</i> = 0,0001   | <i>p</i> < 0,0001   |
| <b>JMTC</b>                                  |                     |                     |                     |
| Variation moyenne <sup>a</sup> (IC à 95 %)   | -1,9 (-2,48, -1,28) | -3,7 (-4,25, -3,06) | -4,2 (-4,79, -3,61) |
| DT (IC à 95 %) <sup>b</sup>                  | -                   | -1,7 (-2,40, -1,09) | -2,3 (-2,95, -1,64) |
| Inclusion (ET)                               | 13,0 (6,89)         | 13,1 (6,79)         | 13,1 (7,22)         |
| Valeur de <i>p</i> (vs placebo) <sup>a</sup> | -                   | <i>p</i> < 0,0001   | <i>p</i> < 0,0001   |

IC = intervalle de confiance ; HIT-6 = Headache Impact Test (test de l'impact des céphalées) ; JMTC = nombre de jours par mois de traitement de crise des céphalées ; JCM = jours de céphalées par mois d'intensité au moins modérée ; JMM = nombre de jours de migraine par mois ; ET = écart type ; DT = différence entre les traitements  
<sup>a</sup> Pour tous les critères d'évaluation, la variation moyenne et les IC sont basés sur le modèle ANCOVA qui incluait le traitement, le sexe, la région et l'utilisation d'un médicament préventif à l'inclusion (oui/non) comme effets fixes et la valeur initiale correspondante et le nombre d'années depuis l'apparition des migraines comme covariables.

<sup>b</sup> La différence entre les traitements est basée sur l'analyse MMRM incluant le traitement, le sexe, la région et l'utilisation d'un médicament préventif à l'inclusion (oui/non), le mois et le mois de traitement comme effets fixes et la valeur initiale correspondante et le nombre d'années depuis l'apparition des migraines comme covariables.

Chez les patients prenant de façon concomitante un autre médicament préventif de la migraine, la différence entre les traitements en termes de réduction du nombre de jours de céphalées par mois (JCM) d'intensité au moins modérée observée entre le frémanezumab administré trimestriellement à la dose de 675 mg et le placebo a été de -1,3 jour (IC à 95 % : -2,66, -0,03) et entre le frémanezumab administré mensuellement à la dose de 225 mg avec une dose initiale de 675 mg et le placebo, de -2,0 jours (IC à 95 % : -3,27, -0,67).

Chez les patients qui avaient pris précédemment du topiramate, la différence entre les traitements en termes de réduction du nombre de jours de céphalées par mois (JCM) d'intensité au moins modérée observée entre le frémanezumab administré trimestriellement à la dose de 675 mg et le placebo a été de -2,7 jours (IC à 95 % : -3,88, -1,51) et entre le frémanezumab administré mensuellement à la dose de 225 mg avec une dose initiale de 675 mg et le placebo, de -2,9 jours (IC à 95 % : -4,10, -1,78). Chez les patients qui avaient pris précédemment de la toxine botulinique de type A, la différence entre les traitements en termes de réduction du nombre de jours de céphalées par mois (JCM) d'intensité au moins modérée observée entre le frémanezumab administré trimestriellement à la dose de 675 mg et le placebo a été de -1,3 jour (IC à 95 % : -3,01, -0,37) et entre le frémanezumab administré mensuellement à la dose de 225 mg avec une dose initiale de 675 mg et le placebo, de -2,0 jours (IC à 95 % : -3,84, -0,22).

Un abus de traitements de crise des céphalées a été observé chez approximativement 52 % des patients de l'étude. La différence entre les traitements en termes de réduction du nombre de jours de céphalées par mois (JCM) d'intensité au moins modérée observée entre le frémanezumab administré trimestriellement à la dose de 675 mg et le placebo chez ces patients a été de -2,2 jours (IC à 95 % : -3,14, -1,22) et entre le frémanezumab administré mensuellement à la dose de 225 mg avec une dose initiale de 675 mg et le placebo, de -2,7 jours (IC à 95 % : -3,71, -1,78).

### *Étude à long terme (Étude 3)*

Chez tous les patients souffrant de migraine épisodique ou chronique, l'efficacité était maintenue jusqu'à 12 mois supplémentaires dans l'étude à long-terme (Étude 3), au cours de laquelle les patients ont reçu soit 225 mg de frémanezumab par mois soit 675 mg par trimestre. 79 % des patients ont terminé la période de traitement de 12 mois de l'Étude 3. En regroupant les résultats des deux schémas d'administration, une réduction de 6,6 jours de migraine par mois a été observée après 15 mois par rapport au début de l'Étude 1 et de l'Étude 2. 61 % des patients qui ont terminé l'étude 3 ont présenté un taux de réponse à 50 % au cours du dernier mois de l'étude 3. Aucun signal de sécurité n'a été observé au cours de la période combinée de 15 mois de traitement.

### *Facteurs intrinsèques et extrinsèques*

L'efficacité et la sécurité du frémanezumab ont été démontrées indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'utilisation concomitante de médicaments préventifs (bêtabloquants, inhibiteurs calciques/benzocycloheptène, antidépresseurs, anticonvulsivants), de l'utilisation antérieure de topiramate ou de la toxine botulinique de type A pour la migraine et de l'abus de traitements de crise des céphalées.

Les données disponibles sont limitées concernant l'utilisation du frémanezumab chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans (2 % des patients).

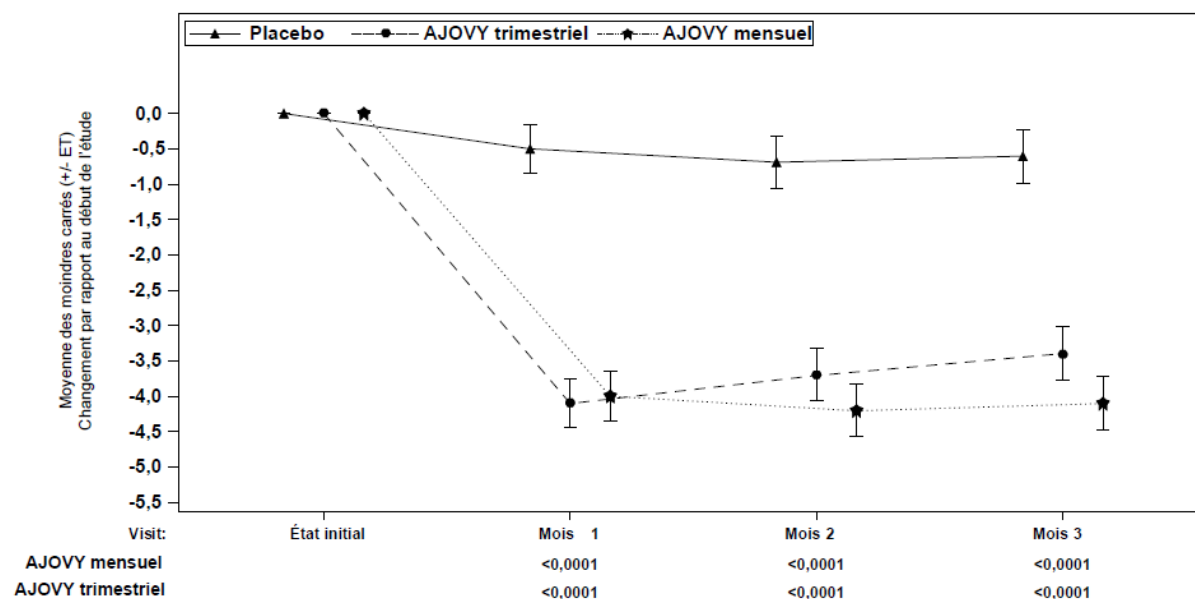
### *Migraine difficile à traiter*

L'efficacité et la sécurité du frémanezumab chez un total de 838 patients souffrant de migraine épisodique ou chronique et ayant présenté précédemment une réponse inadaptée et documentée après l'utilisation de deux à quatre classes de médicaments prescrits dans la prophylaxie de la migraine ont été évaluées dans une étude randomisée (étude 4), composée d'une période de traitement de 12 semaines en double aveugle, contrôlée contre placebo, suivie d'une période en ouvert de 12 semaines.

Le critère d'efficacité primaire était la variation moyenne, par rapport à l'inclusion, du nombre mensuel moyen de jours de migraine pendant la période de traitement en double aveugle de 12 semaines. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient l'obtention d'une réduction d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion du nombre mensuel de jours de migraine, la variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre mensuel moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée et la variation par rapport à l'inclusion du nombre mensuel moyen de jours de traitements de crise des céphalées. Les schémas d'administration mensuel et trimestriel du frémanezumab ont tous deux démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente des principaux critères d'évaluation, comparativement au placebo. Dès lors, les résultats de l'Étude 4 sont cohérents avec les principaux résultats des études d'efficacité précédentes et ils démontrent également l'efficacité pour la migraine difficile à traiter, avec une réduction moyenne du nombre moyen de jours

de migraine par mois (JMM) de -3,7 (IC à 95 % : -4,38, -3,05) avec le frémanezumab administré trimestriellement et de -4,1 (IC à 95 % : -4,73, -3,41) avec le frémanezumab administré mensuellement comparé à -0,6 (IC à 95 % : -1,25, 0,07) chez les patients traités par placebo. 34 % des patients traités par le frémanezumab administré trimestriellement et 34 % des patients traités par le frémanezumab administré mensuellement ont obtenu une réduction d'au moins 50 % des JMM, comparé à 9 % des patients traités par placebo (<0,0001) au cours de la période de traitement de 12 semaines. En outre, l'effet du médicament est apparu dès le premier mois et s'est maintenu tout au long de la période de traitement (voir la figure 3). Aucun signal de sécurité n'a été observé au cours de la période de traitement de 6 mois.

**Figure 3 : variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre mensuel moyen de jours de migraine au cours de l'Étude 4**



Moyenne à l'inclusion (nombre mensuel moyen de jours de migraine) : Placebo : 14,4, AJOVY trimestriel : 14,1, AJOVY mensuel : 14,1.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec AJOVY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des céphalées migraineuses (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 225 mg et 675 mg de frémanezumab, le délai médian jusqu'aux concentrations maximales ( $t_{max}$ ) a été de 5 à 7 jours chez les volontaires sains. La biodisponibilité absolue du frémanezumab après administration sous-cutanée de 225 mg et 900 mg chez des volontaires sains a été de 55 % ( $\pm$  ET de 23 %) à 66 % ( $\pm$  ET de 26 %). Une proportionnalité vis-à-vis de la dose, d'après la pharmacocinétique de population, a été observée entre 225 mg et 675 mg. L'état d'équilibre a été atteint en 168 jours environ (environ 6 mois) après administration des schémas de 225 mg par mois et de 675 mg par trimestre. Le ratio d'accumulation médian, sur la base des schémas d'administration mensuel et trimestriel, est d'environ 2,4 et 1,2 respectivement.

## Distribution

En supposant que la biodisponibilité de 66% ( $\pm$  ET de 26%) estimée par le modèle soit vraie pour la population de patients, le volume de distribution chez un patient standard a été de 3,6 L (CV de 35,1 %) après administration sous-cutanée de 225 mg, 675 mg et 900 mg de frémanezumab.

## Biotransformation

Comme pour les autres anticorps monoclonaux, il est attendu que le frémanezumab soit dégradé par protéolyse enzymatique en petits peptides et acides aminés.

## Élimination

En supposant que la biodisponibilité de 66% ( $\pm$  ET de 26%) estimée par le modèle soit vraie pour la population de patients, la clairance totale chez un patient standard a été de 0,09 L/jour (CV de 23,4 %) après administration sous-cutanée de 225 mg, 675 mg et 900 mg de frémanezumab. Les petits peptides et acides aminés formés pourraient être réutilisés dans le corps pour de nouvelles synthèses de protéines ou être excrétés par les reins. Le frémanezumab présente une demi-vie estimée à 30 jours.

## Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population portant sur l'âge, l'origine ethnique, le sexe et le poids, a été réalisée à partir des données de 2 546 sujets. Il est attendu que l'exposition soit environ deux fois plus importante pour les sujets situés dans le quartile de poids le plus faible (43,5 à 60,5 kg) par rapport au quartile de poids le plus élevé (84,4 à 131,8 kg). Toutefois, le poids n'a pas eu d'impact sur l'efficacité clinique d'après les analyses exposition-réponse chez les patients souffrant de migraine épisodique et chronique. Aucune adaptation posologique n'est requise pour le frémanezumab. Aucune donnée n'est disponible concernant la relation entre exposition et efficacité chez les sujets pesant plus de 132 kg.

### *Insuffisance rénale ou hépatique*

Étant donné que les anticorps monoclonaux ne sont pas connus pour être éliminés par voie rénale ou métabolisés par le foie, l'insuffisance rénale ou hépatique ne devrait pas influencer la pharmacocinétique du frémanezumab. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) n'ont pas été étudiés. L'analyse pharmacocinétique de population des données intégrées fournies par les études cliniques sur AJOVY n'a pas mis en évidence de différence au niveau de la pharmacocinétique du frémanezumab chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée par rapport à ceux dont ces fonctions sont normales (voir rubrique 4.2).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le frémanezumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été réalisée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

L-histidine  
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté  
Saccharose

Acide éthylènediaminotétracétique disodique (EDTA) dihydraté  
Polysorbate 80 (E 433)  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

### Seringue préremplie

3 ans

### Stylo prérempli

3 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la (les) seringue(s) préremplie(s) ou le (les) stylo(s) prérempli(s) dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

AJOVY peut être conservé en dehors du réfrigérateur pendant une durée maximale de 7 jours à une température ne dépassant pas 30 °C. AJOVY doit être éliminé s'il est resté en dehors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.

Une fois le produit conservé à température ambiante, ne pas le remettre au réfrigérateur.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

### Seringue préremplie

1,5 mL de solution dans une seringue en verre de type I de 2,25 mL munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille.

Boîtes de 1 ou 3 seringue(s) préremplie(s). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Stylo prérempli

Stylo prérempli contenant 1,5 mL de solution dans une seringue en verre de type I de 2,25 mL munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille.

Boîtes de 1 ou 3 stylo(s) prérempli(s). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

### Instructions d'utilisation

Les instructions détaillées d'utilisation fournies à la fin de la notice doivent être scrupuleusement suivies point par point.

La seringue préremplie et le stylo prérempli sont strictement à usage unique.

AJOVY ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, si elle a une coloration anormale ou si elle contient des particules.

AJOVY ne doit pas être utilisé si la solution a été congelée.

La seringue préremplie et le stylo prérempli ne doivent pas être agités.

### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### Seringue préremplie

EU/1/19/1358/001 – 1 seringue préremplie  
EU/1/19/1358/002 – 3 seringues préremplies

### Stylo prérempli

EU/1/19/1358/003 – 1 stylo prérempli  
EU/1/19/1358/004 – 3 stylos préremplis

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 28 mars 2019  
Date du dernier renouvellement :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**



**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

CELLTRION Inc.  
20 Academy-ro 51 beon-gil  
Yeonsu-gu  
22014 Incheon  
République de Corée

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON – SERINGUE PRÉREMPLIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AJOVY 225 mg solution injectable en seringue préremplie  
frémanezumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 225 mg de frémanezumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, acide éthylènediaminetétraacétique disodique (EDTA) dihydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

1 seringue préremplie de 1,5 mL de solution

3 seringues préremplies de 1,5 mL de solution

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

À usage unique.

OUVRIR ICI

TIRER ICI

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

## **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

AJOVY doit être éliminé s'il est resté en dehors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.

## **10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

## **11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1358/001 1 seringue préremplie

EU/1/19/1358/002 3 seringues préremplies

## **13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

## **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

## **15. INDICATIONS D'UTILISATION**

## **16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

AJOVY, seringue

## **17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

AJOVY 225 mg injection  
frémanezumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1,5 mL

**6. AUTRE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON – STYLO PRÉREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AJOVY 225 mg solution injectable en stylo prérempli  
frémanezumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un stylo prérempli contient 225 mg de frémanezumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, acide éthylènediaminetétraacétique disodique (EDTA) dihydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

1 stylo prérempli de 1,5 mL de solution

3 stylos préremplis de 1,5 mL de solution

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

À usage unique.

OUVRIR ICI

TIRER ICI

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conserver les stylos préremplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

AJOVY doit être éliminé s'il est resté en dehors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1358/003 1 stylo prérempli

EU/1/19/1358/004 3 stylos préremplis

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

AJOVY, stylo

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

AJOVY 225 mg injection  
frémanezumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1,5 mL

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### AJOVY 225 mg solution injectable en seringue préremplie frémanezumab

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'AJOVY et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser AJOVY
3. Comment utiliser AJOVY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver AJOVY
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'AJOVY et dans quels cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce qu'AJOVY**

AJOVY est un médicament qui contient la substance active frémanezumab, un anticorps monoclonal, c'est-à-dire un type de protéine qui reconnaît et se fixe sur une cible spécifique dans le corps.

##### **Comment AJOVY agit-il**

Une substance présente dans le corps, appelée « peptide lié au gène de la calcitonine » (CGRP), joue un rôle important dans la migraine. Le frémanezumab se fixe sur le CGRP et l'empêche de fonctionner. Cette réduction de l'activité du CGRP permet de réduire les crises de migraine.

##### **Dans quels cas AJOVY est-il utilisé**

AJOVY est utilisé pour prévenir la migraine chez les adultes présentant au moins 4 jours de migraine par mois.

##### **Quels sont les effets bénéfiques d'AJOVY**

AJOVY réduit la fréquence des crises de migraine et des jours avec maux de tête. Ce médicament diminue également le handicap associé à la migraine et permet d'utiliser moins de médicaments pour traiter les crises de migraine.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser AJOVY**

##### **N'utilisez jamais AJOVY**

N'utilisez jamais ce médicament si vous êtes allergique au frémanezumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous immédiatement à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous présentez des signes d'une réaction allergique grave, tels que des difficultés à respirer, un gonflement des lèvres et de la langue ou une éruption cutanée (rash) sévère, après l'injection d'AJOVY. Ces réactions

surviennent habituellement dans les 24 heures suivant l'utilisation d'AJOVY, mais peuvent parfois être plus tardives.

Informez votre médecin si vous avez ou avez eu une maladie cardiovasculaire (problèmes touchant le cœur et les vaisseaux sanguins) avant d'utiliser ce médicament, car AJOVY n'a pas été étudié chez les patients atteints de certaines maladies cardiovasculaires.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation d'AJOVY n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette catégorie d'âge.

### **Autres médicaments et AJOVY**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Il est préférable d'éviter d'utiliser AJOVY pendant la grossesse car les effets de ce médicament chez la femme enceinte ne sont pas connus.

Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Vous déciderez avec votre médecin si vous devez utiliser AJOVY pendant que vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucun effet de ce médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est attendu.

### **AJOVY contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser AJOVY**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Veillez lire attentivement les « Instructions d'utilisation » de la seringue préremplie avant d'utiliser AJOVY.

### **Quand faire les injections et quelle quantité injecter**

Votre médecin discutera et décidera avec vous du calendrier d'administration le plus approprié. Deux posologies possibles sont recommandées :

- une injection (225 mg) une fois par mois (administration mensuelle) ou
- trois injections (675 mg) tous les 3 mois (administration trimestrielle)

Si votre dose est de 675 mg, les trois injections doivent être effectuées l'une après l'autre à des endroits différents.

AJOVY est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Votre médecin ou votre infirmier/ère vous expliquera, à vous ou à la personne qui s'occupe de vos soins, comment faire l'injection. Vous ne devez pas réaliser d'injection avant que votre médecin ou infirmier/ère vous ait expliqué, à vous ou à la personne qui s'occupe de vos soins, comment faire.

Utilisez une méthode de rappel, comme une note dans un calendrier ou un agenda, pour vous aider à vous rappeler votre prochaine dose et éviter ainsi d'oublier une dose ou de prendre une dose trop tôt après la précédente.

**Si vous avez utilisé plus d'AJOVY que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus d'AJOVY que vous n'auriez dû, informez-en votre médecin.

**Si vous oubliez d'utiliser AJOVY**

Si vous avez oublié une dose d'AJOVY, injectez la dose oubliée le plus rapidement possible. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous n'êtes pas sûr(e) du moment où vous devez vous injecter AJOVY, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

Douleur, durcissement ou rougeur au site d'injection

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Démangeaisons au site d'injection

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Éruption cutanée (rash) au site d'injection

Réactions allergiques telles qu'éruption cutanée (rash), gonflement ou urticaire

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

Réactions allergiques graves (dont les signes peuvent inclure des difficultés à respirer, un gonflement des lèvres et de la langue ou une éruption cutanée [rash] sévère) (voir rubrique 2, « Avertissements et précautions »)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver AJOVY**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue et sur l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.



Ce médicament peut être sorti du réfrigérateur et conservé à une température de 30 °C maximum pendant une période de 7 jours maximum. Le médicament doit être jeté s'il est resté en dehors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours. Une fois le produit conservé à température ambiante, ne pas le remettre au réfrigérateur.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage extérieur a été ouvert, si la seringue est endommagée ou si le médicament est trouble, a une coloration anormale ou contient des particules.

La seringue est à usage unique strict.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient AJOVY**

- La substance active est le frémanezumab.  
Chaque seringue préremplie contient 225 mg de frémanezumab.
- Les autres composants (excipients) sont : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, acide éthylènediaminetétraacétique disodique (EDTA) dihydraté, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente AJOVY et contenu de l'emballage extérieur**

AJOVY est une solution injectable (injection) contenue dans une seringue préremplie munie d'une aiguille d'injection fixe conditionnée dans un emballage thermoformé. AJOVY est une solution limpide, incolore à légèrement jaune. Chaque seringue préremplie contient 1,5 mL de solution.

AJOVY est disponible par boîtes de 1 ou 3 seringue(s) préremplie(s). Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**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.  
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

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

---

## Instructions d'utilisation

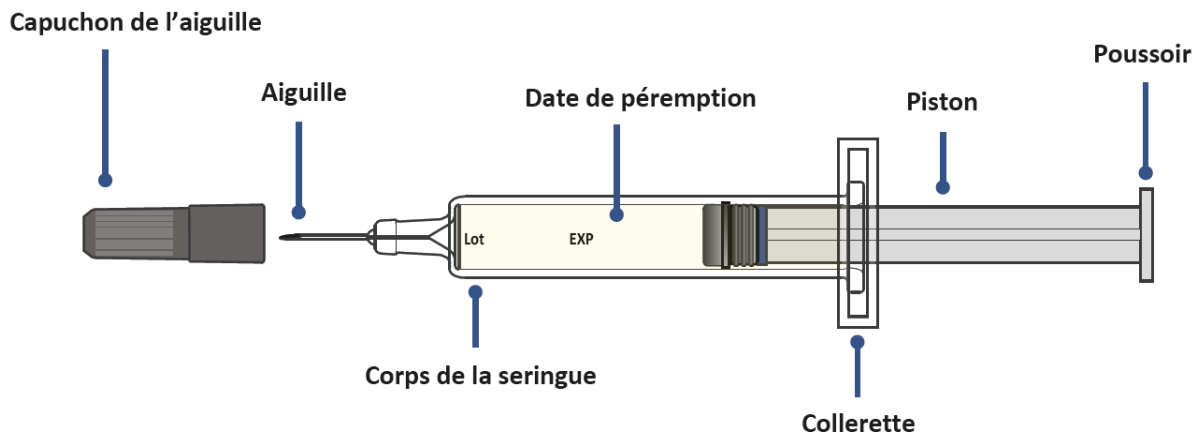
### AJOVY 225 mg solution injectable en seringue préremplie frémanezumab

Avant d'utiliser AJOVY en seringue préremplie, veuillez lire et suivre attentivement les instructions détaillées.

#### Informations importantes :

- Lisez attentivement la notice d'AJOVY pour en savoir plus sur votre médicament.
- **Ne tirez jamais** le piston en arrière car vous pourriez casser la seringue préremplie.
- **Ne secouez pas** la seringue préremplie.
- **Remplacez immédiatement la boîte au réfrigérateur** s'il reste des seringues préremplies inutilisées dans la boîte.

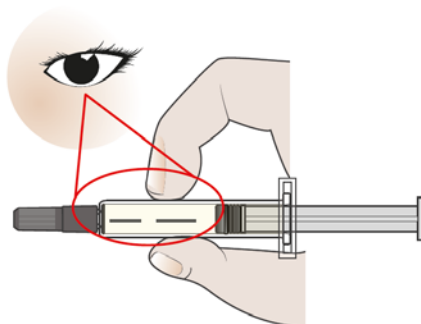
#### Parties de la seringue préremplie AJOVY



#### Étape 1 : préparation de l'injection

- Rassemblez les éléments suivants nécessaires à l'injection :**
  - 1 ou 3 seringue(s) préremplie(s) afin de réaliser 1 à 3 injection(s) en fonction de votre dose
  - 1 coton imbibé d'alcool pour chaque injection
  - 1 compresse de gaze ou une boule de coton pour chaque injection
  - 1 collecteur pour objets tranchants ou aiguilles
- Placez les éléments que vous avez rassemblés sur une surface plane et propre.**
- Laissez AJOVY se réchauffer à température ambiante pendant 30 minutes afin d'atténuer l'inconfort lors de l'injection.**
  - **Ne laissez pas** la seringue préremplie exposée à la lumière directe du soleil.
  - **Ne réchauffez pas** la seringue en utilisant un four à micro-ondes ou toute autre source de chaleur.
  - **Ne retirez pas** le capuchon de l'aiguille.
- Lavez-vous les mains** avec du savon et de l'eau et séchez-les soigneusement à l'aide d'une serviette propre.
- Inspectez votre seringue préremplie d'AJOVY.**
  - Vérifiez l'étiquette de la seringue. Assurez-vous que le nom AJOVY est bien indiqué sur l'étiquette.

- Vérifiez que le médicament à l'intérieur de la seringue est bien limpide et incolore à légèrement jaune.
- Vous pourriez voir de petites bulles d'air à l'intérieur de la seringue préremplie. Ceci est tout à fait normal.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie si vous remarquez que :
  - la seringue semble endommagée.
  - la date de péremption est dépassée ou si la seringue préremplie est restée en dehors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.
  - le médicament est trouble, a une couleur anormale ou contient des particules.



**f) Choisissez la zone d'injection.**

- **Choisissez** une zone d'injection parmi celles-ci :
  - Le **ventre** (abdomen), évitez la zone de 5 cm autour du nombril
  - L'**avant des cuisses**, environ 5 cm au-dessus du genou et 5 cm en dessous de l'aîne
  - L'**arrière de la partie supérieure du bras**, dans la chair à l'arrière du bras
- Si vous devez réaliser plusieurs injections, vous pouvez utiliser la même zone ou des zones différentes (abdomen, cuisse, partie supérieure du bras), mais vous devez éviter de piquer exactement au même endroit.



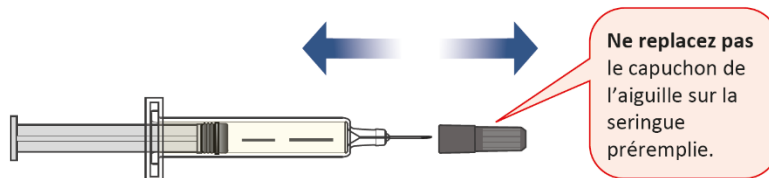
**g) Nettoyez la zone d'injection.**

- Nettoyez la zone d'injection choisie à l'aide d'un coton neuf imbibé d'alcool.
- Attendez 10 secondes que la peau sèche avant de réaliser l'injection.
- **N'injectez pas** AJOVY dans une zone qui est sensible au toucher, rouge, chaude, qui présente des ecchymoses, un durcissement, des tatouages ou qui a des cicatrices ou des vergetures.

**Étape 2 : comment faire l'injection**

**a) Lorsque vous êtes prêt(e) à faire l'injection, retirez le capuchon de l'aiguille en tirant bien droit et jetez-le.**

- **Ne remplacez pas** le capuchon de l'aiguille sur la seringue préremplie afin d'éviter de vous blesser ou de vous infecter.
- **Ne touchez pas** l'aiguille.



**b) Injectez le médicament en suivant les 4 étapes ci-dessous :**

|  |   |                                  |  |
|--|---|----------------------------------|--|
| 1. Pincez délicatement au minimum 2,5 cm de peau nettoyée. | 2. Insérez l'aiguille dans la peau pincée en formant un angle de 45° à 90°. | 3. Enfoncez lentement le piston. | 4. Enfoncez le piston jusqu'au bout afin d'injecter la totalité du médicament. |
|  |   |                                  |  |

**c) Retirez l'aiguille de la peau.**

- Après avoir injecté tout le médicament, retirez l'aiguille en tirant bien droit.
- **Ne remplacez pas** le capuchon sur l'aiguille afin d'éviter de vous blesser ou de vous infecter.



**d) Appuyez sur le site d'injection.**

- Utilisez une boule de coton propre et sèche ou une compresse de gaze afin d'appuyer délicatement sur le site d'injection pendant quelques secondes.
- **Ne frottez pas** le site d'injection. Ne réutilisez pas la seringue préremplie.

**Étape 3 : élimination de la seringue préremplie**

**a) Jetez immédiatement la seringue préremplie.**

- Placez les seringues préremplies usagées (en laissant l'aiguille en place) dans un collecteur spécialement prévu à cet effet, directement après utilisation.
- **Ne jetez pas** les aiguilles, seringues ou seringues préremplies avec les déchets ménagers.
- **Ne mettez pas** le collecteur pour objets tranchants ou aiguilles au recyclage.

**b) Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère comment éliminer le collecteur.**

**Si la dose qui vous a été prescrite est de 675 mg, recommencez les étapes 1 e) à 3 a) avec la deuxième et la troisième seringue préremplie afin d'injecter la dose complète.**

## Notice : Information du patient

### AJOVY 225 mg solution injectable en stylo prérempli frémanezumab

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'AJOVY et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser AJOVY
3. Comment utiliser AJOVY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver AJOVY
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'AJOVY et dans quels cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce qu'AJOVY**

AJOVY est un médicament qui contient la substance active frémanezumab, un anticorps monoclonal, c'est-à-dire un type de protéine qui reconnaît et se fixe sur une cible spécifique dans le corps.

##### **Comment AJOVY agit-il**

Une substance présente dans le corps, appelée « peptide lié au gène de la calcitonine » (CGRP), joue un rôle important dans la migraine. Le frémanezumab se fixe sur le CGRP et l'empêche de fonctionner. Cette réduction de l'activité du CGRP permet de réduire les crises de migraine.

##### **Dans quels cas AJOVY est-il utilisé**

AJOVY est utilisé pour prévenir la migraine chez les adultes présentant au moins 4 jours de migraine par mois.

##### **Quels sont les effets bénéfiques d'AJOVY**

AJOVY réduit la fréquence des crises de migraine et des jours avec maux de tête. Ce médicament diminue également le handicap associé à la migraine et permet d'utiliser moins de médicaments pour traiter les crises de migraine.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser AJOVY**

##### **N'utilisez jamais AJOVY**

N'utilisez jamais ce médicament si vous êtes allergique au frémanezumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous immédiatement à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous présentez des signes d'une réaction allergique grave, tels que des difficultés à respirer, un gonflement des lèvres et de la langue ou une éruption cutanée (rash) sévère, après l'injection d'AJOVY. Ces réactions



surviennent habituellement dans les 24 heures suivant l'utilisation d'AJOVY, mais peuvent parfois être plus tardives.

Informez votre médecin si vous avez ou avez eu une maladie cardiovasculaire (problèmes touchant le cœur et les vaisseaux sanguins) avant d'utiliser ce médicament, car AJOVY n'a pas été étudié chez les patients atteints de certaines maladies cardiovasculaires.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation d'AJOVY n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette catégorie d'âge.

### **Autres médicaments et AJOVY**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Il est préférable d'éviter d'utiliser AJOVY pendant la grossesse car les effets de ce médicament chez la femme enceinte ne sont pas connus.

Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Vous déciderez avec votre médecin si vous devez utiliser AJOVY pendant que vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucun effet de ce médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est attendu.

### **AJOVY contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser AJOVY**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Veillez lire attentivement les « Instructions d'utilisation » du stylo prérempli avant d'utiliser AJOVY.

### **Quand faire les injections et quelle quantité injecter**

Votre médecin discutera et décidera avec vous du calendrier d'administration le plus approprié. Deux posologies possibles sont recommandées :

- une injection (225 mg) une fois par mois (administration mensuelle) ou
- trois injections (675 mg) tous les 3 mois (administration trimestrielle)

Si votre dose est de 675 mg, les trois injections doivent être effectuées l'une après l'autre à des endroits différents.

AJOVY est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Votre médecin ou votre infirmier/ère vous expliquera, à vous ou à la personne qui s'occupe de vos soins, comment faire l'injection. Vous ne devez pas réaliser d'injection avant que votre médecin ou infirmier/ère vous ait expliqué, à vous ou à la personne qui s'occupe de vos soins, comment faire.

Utilisez une méthode de rappel, comme une note dans un calendrier ou un agenda, pour vous aider à vous rappeler votre prochaine dose et éviter ainsi d'oublier une dose ou de prendre une dose trop tôt après la précédente.

#### **Si vous avez utilisé plus d'AJOVY que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus d'AJOVY que vous n'auriez dû, informez-en votre médecin.

#### **Si vous oubliez d'utiliser AJOVY**

Si vous avez oublié une dose d'AJOVY, injectez la dose oubliée le plus rapidement possible. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous n'êtes pas sûr(e) du moment où vous devez vous injecter AJOVY, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire :

#### Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

Douleur, durcissement ou rougeur au site d'injection

#### Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Démangeaisons au site d'injection

#### Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Éruption cutanée (rash) au site d'injection

Réactions allergiques telles qu'éruption cutanée (rash), gonflement ou urticaire

#### Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

Réactions allergiques graves (dont les signes peuvent inclure des difficultés à respirer, un gonflement des lèvres et de la langue ou une éruption cutanée [rash] sévère) (voir rubrique 2, « Avertissements et précautions »)

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver AJOVY**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.  
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ce médicament peut être sorti du réfrigérateur et conservé à une température de 30 °C maximum pendant une période de 7 jours maximum. Le médicament doit être jeté s'il est resté en dehors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours. Une fois le produit conservé à température ambiante, ne pas le remettre au réfrigérateur.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage extérieur a été ouvert, si le stylo est endommagé ou si le médicament est trouble, a une coloration anormale ou contient des particules.

Le stylo est à usage unique strict.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient AJOVY**

- La substance active est le frémanezumab.  
Chaque stylo prérempli contient 225 mg de frémanezumab.
- Les autres composants (excipients) sont : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, acide éthylènediaminetétraacétique disodique (EDTA) dihydraté, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente AJOVY et contenu de l'emballage extérieur**

AJOVY est une solution injectable (injection) contenue dans un stylo prérempli à dose unique. AJOVY est une solution limpide, incolore à légèrement jaune. Chaque stylo prérempli contient 1,5 mL de solution.

AJOVY est disponible par boîtes de 1 ou 3 stylo(s) prérempli(s). Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**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.  
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

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

---

## Instructions d'utilisation

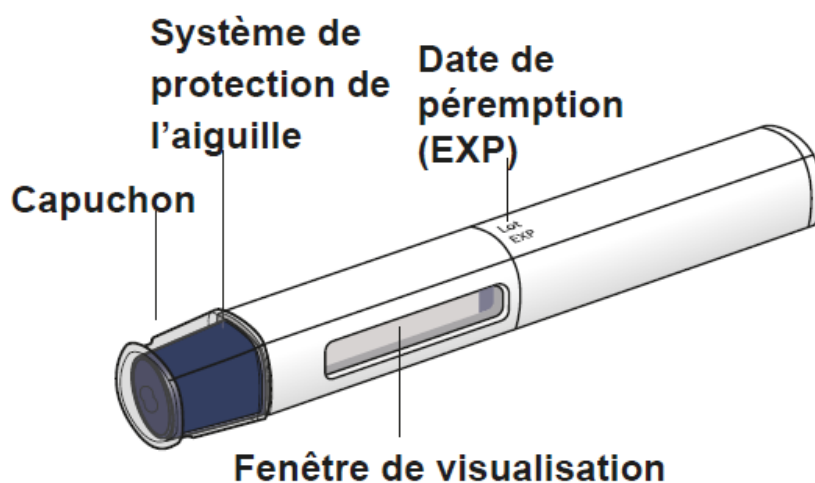
### AJOVY 225 mg solution injectable en stylo prérempli frémanezumab

Avant d'utiliser AJOVY en stylo prérempli, veuillez lire et suivre attentivement les instructions détaillées.

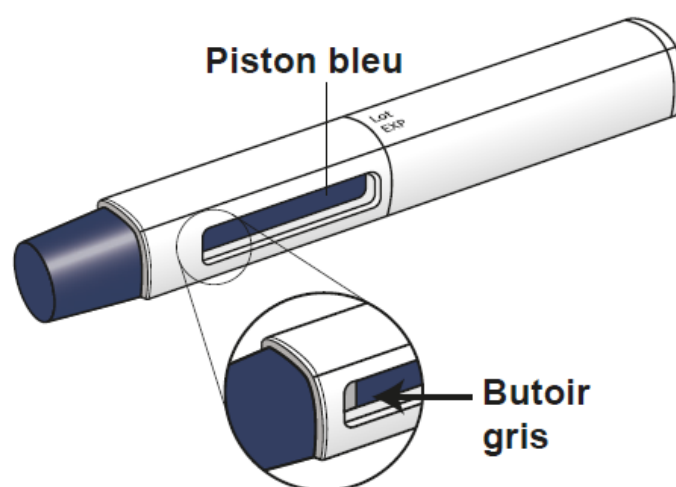
#### Informations importantes :

- Lisez attentivement la notice d'AJOVY pour en savoir plus sur votre médicament.
- **Ne secouez pas** le stylo prérempli.
- **Remplacez immédiatement la boîte au réfrigérateur** s'il reste des stylos préremplis inutilisés dans la boîte.

#### Stylo prérempli AJOVY (avant utilisation)



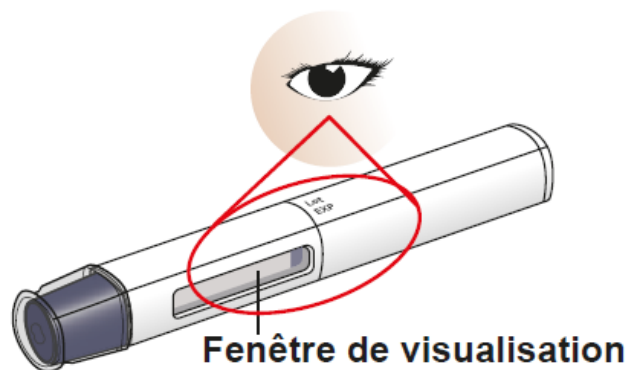
#### Stylo prérempli AJOVY (après utilisation)



- Pendant l'injection, le piston bleu descend dans la fenêtre de visualisation, jusqu'à la remplir totalement une fois l'injection terminée. (Remarque : le butoir gris restera toute de même visible.)
- Lors de l'injection d'AJOVY, la main qui tient le stylo prérempli ne doit pas recouvrir la fenêtre de visualisation.

### Étape 1 : préparation de l'injection

- Rassemblez les éléments suivants nécessaires à l'injection :**
  - 1 ou 3 stylo(s) prérempli(s) afin de réaliser 1 à 3 injection(s) en fonction de votre dose
  - 1 coton imbibé d'alcool pour chaque injection
  - 1 compresse de gaze ou une boule de coton pour chaque injection
  - 1 collecteur pour objets tranchants ou aiguilles
- Placez les éléments que vous avez rassemblés sur une surface plane et propre.**
- Laissez AJOVY se réchauffer à température ambiante (< 30 °C) pendant 30 minutes afin d'atténuer l'inconfort lors de l'injection.**
  - **Ne laissez pas** le stylo prérempli exposé à la lumière directe du soleil.
  - **Ne réchauffez pas** le stylo prérempli en utilisant un four à micro-ondes ou toute autre source de chaleur.
- Lavez-vous les mains** avec du savon et de l'eau et séchez-les soigneusement à l'aide d'une serviette propre.
- Inspectez votre stylo prérempli d'AJOVY.**
  - Vérifiez l'étiquette du stylo. Assurez-vous que le nom AJOVY est bien indiqué sur l'étiquette.
  - Vérifiez que le médicament à l'intérieur du stylo (visible par la fenêtre de visualisation) est bien limpide et incolore à légèrement jaune.
  - Vous pourriez voir de petites bulles d'air à l'intérieur du stylo prérempli. Ceci est tout à fait normal.
  - **N'utilisez pas** le stylo prérempli si vous remarquez que :
    - le stylo semble endommagé.
    - la date de péremption est dépassée ou si le stylo prérempli est resté en dehors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.
    - le médicament est trouble, a une couleur anormale ou contient des particules.



- Choisissez la zone d'injection.**
  - **Choisissez** une zone d'injection parmi celles-ci :
    - Le **ventre** (abdomen), évitez la zone de 5 cm autour du nombril

- L'**avant des cuisses**, environ 5 cm au-dessus du genou et 5 cm en dessous de l'aîne
- L'**arrière de la partie supérieure du bras**, dans la chair à l'arrière du bras
- Si vous devez réaliser plusieurs injections, vous pouvez utiliser la même zone ou des zones différentes (abdomen, cuisse, partie supérieure du bras), mais vous devez éviter de piquer exactement au même endroit.



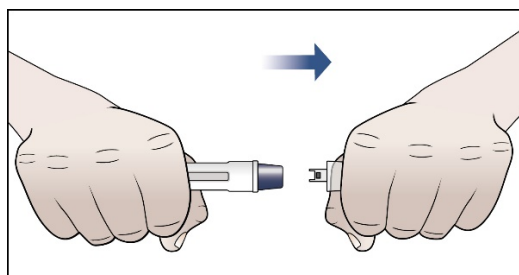
**g) Nettoyez la zone d'injection.**

- Nettoyez la zone d'injection choisie à l'aide d'un coton neuf imbibé d'alcool.
- Attendez 10 secondes que la peau sèche avant de réaliser l'injection.
- **N'injectez pas** AJOVY dans une zone qui est sensible au toucher, rouge, chaude, qui présente des ecchymoses, un durcissement, des tatouages ou qui a des cicatrices ou des vergetures.

**Étape 2 : comment faire l'injection**

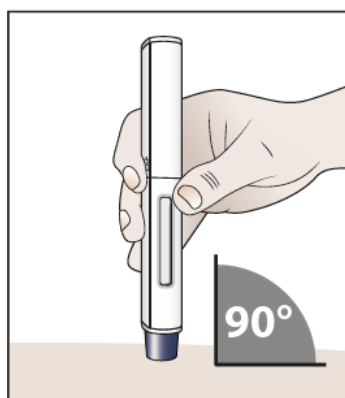
**a) Retirez le capuchon et ne le remettez pas en place.**

- Retirez le capuchon en tirant bien droit. **Ne le tournez pas.**
- **Ne remplacez pas** le capuchon sur le stylo prérempli afin d'éviter de vous blesser ou de vous infecter.
- **Ne touchez pas** le système de protection de l'aiguille.



**b) Injectez le médicament en suivant les étapes ci-dessous :**

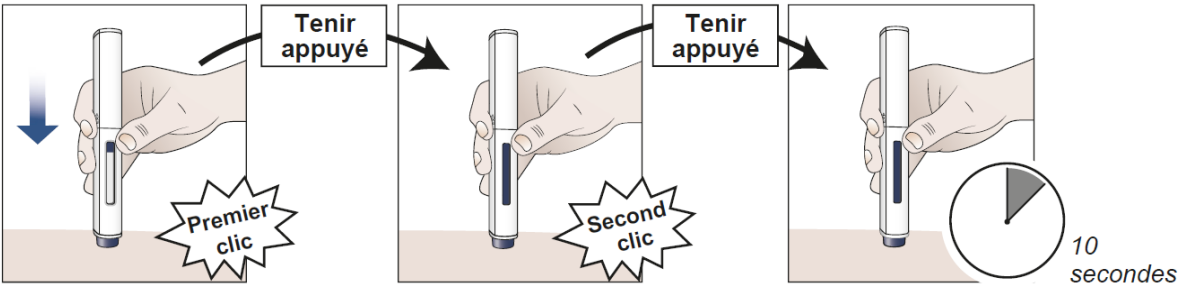
- Placez le stylo prérempli contre votre peau au niveau du site d'injection, selon un angle de 90°.





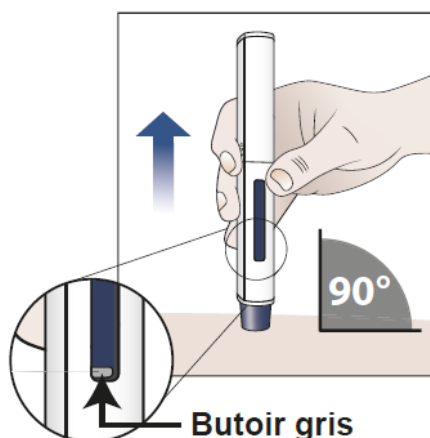
- Appuyez le stylo prérempli contre votre peau pendant environ 30 secondes. **Ne relâchez pas** la pression avant la fin des 3 étapes suivantes.

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>1. Vous entendez un premier « clic » (indiquant le début de l'injection et de la descente du piston).</p> | <p>2. Vous entendez un second « clic » (environ 15 secondes après le premier ; le piston descend jusqu'à la base de la fenêtre de visualisation pendant que le médicament est injecté).</p> | <p>3. Vous attendez 10 secondes supplémentaires (pour vous assurer que tout le médicament a bien été injecté).</p> |
|--|---|--|



**c) Vérifiez que le piston bleu remplit complètement la fenêtre de visualisation et retirez le stylo prérempli de la peau.**

- Après avoir injecté tout le médicament (c.-à-d. lorsque le piston bleu remplit complètement la fenêtre de visualisation et que vous pouvez voir le butoir gris), retirez le stylo prérempli en tirant bien droit et jetez-le immédiatement dans le collecteur pour objets tranchants ou aiguilles (voir étape 3).
- Lorsque vous retirez le stylo de votre peau, le système de protection de l'aiguille revient à sa place initiale et se verrouille, recouvrant ainsi l'aiguille.
- **Ne remplacez pas** le capuchon sur le stylo prérempli afin d'éviter de vous blesser ou de vous infecter.



**d) Appuyez sur le site d'injection.**

- Utilisez une boule de coton propre et sèche ou une compresse de gaze afin d'appuyer délicatement sur le site d'injection pendant quelques secondes.
- **Ne frottez pas** le site d'injection. Ne réutilisez pas le stylo prérempli.

### **Étape 3 : élimination du stylo prérempli**

#### **a) Jetez immédiatement le stylo prérempli.**

- Placez les stylos préremplis usagés dans un collecteur spécialement prévu à cet effet, directement après utilisation.
- **Ne jetez pas** les stylos préremplis avec les déchets ménagers.
- **Ne mettez pas** le collecteur pour objets tranchants ou aiguilles au recyclage.

#### **b) Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère comment éliminer le collecteur.**

**Si la dose qui vous a été prescrite est de 675 mg, recommencez les étapes 1 e) à 3 a) avec le deuxième et le troisième stylo prérempli afin d'injecter la dose complète.**