

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

<sup>Pr</sup>AMEVIVE<sup>MD</sup>  
(alefacept)

Poudre lyophilisée à reconstituer

15 mg/0,5 mL en solution reconstituée pour injection intramusculaire

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Agent antipsoriasique immunomodulateur sélectif

Astellas Pharma Canada, Inc.  
625 Cochrane Drive  
Markham, Ontario L3R 9R9

Date de révision :  
Le 1<sup>er</sup> juin 2006

N° de contrôle de la soumission : 105484  
AMEVIVE<sup>MD</sup> est une marque déposée d'Astellas US LLC.

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	14
SURDOSAGE.....	16
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	19
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>20</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
ESSAIS CLINIQUES .....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
TOXICOLOGIE.....	28
RÉFÉRENCES.....	29
<b>PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS .....</b>	<b>30</b>

**Pr AMEVIVE<sup>MD</sup>**  
**(alefacept)**

Poudre lyophilisée à reconstituer  
15 mg/0,5 mL en solution reconstituée pour injection intramusculaire  
Agent antipsoriasique immunomodulateur sélectif

## **PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux importants sur le plan clinique</b>
Injection intramusculaire	Poudre lyophilisée pour reconstitution/ 15 mg par 0,5 mL	Aucun  <i>Pour une liste complète, consulter la section intitulée Présentation, composition et conditionnement.</i>

### **DESCRIPTION**

AMEVIVE<sup>MD</sup> (alefacept) est une protéine de fusion dimère recombinante qui est composée de la portion liant le CD2 extracellulaire du LFA-3 (pour *leukocyte function antigen-3*) humain fixée à la portion Fc (charnière entre les domaines CH2 et CH3) de l'IgG1 humaine. Alefacept est issu d'une technologie d'ADN recombinant appliquée au système d'expression cellulaire mammalienne du CHO (pour *Chinese Hamster Ovary* ou ovaire de hamster chinois). La masse moléculaire d'alefacept est de 91,4 kilodaltons.

### **INDICATIONS ET USAGE**

AMEVIVE<sup>MD</sup> (alefacept) est indiqué pour :

- le traitement des patients qui souffrent de psoriasis en plaques chronique de degré modéré ou grave qui sont de bons candidats à la photothérapie ou au traitement par voie générale.

#### **Sommaire des essais cliniques (voir aussi Partie II, Essais cliniques)**

L'innocuité et l'efficacité d'AMEVIVE (alefacept) dans le traitement du psoriasis ont été évaluées dans le cadre de deux essais de phase III à répartition aléatoire, à double insu et comparatives (placebo) ayant regroupé 1 060 adultes. Les patients de ces deux essais souffraient de psoriasis en plaques chronique depuis plus d'un an, et au moins 10 % de la surface de leur corps étaient affectés avant leur recrutement. L'âge des patients variait de 16 à 84 ans; pendant 12 semaines, ils ont reçu chaque semaine soit une dose d'AMEVIVE, soit un placebo, après quoi ils ont été suivis pendant 12 autres semaines sans traitement. L'utilisation de corticostéroïdes topiques de faible puissance a été autorisée, mais non la photothérapie ou les traitements par voie générale concomitants. L'essai 1 portait sur l'efficacité et l'innocuité d'un ou deux cycles de 12 semaines de traitement par AMEVIVE à raison de 7,5 mg en bolus i.v. En tout, 553 patients

ont reçu soit deux cycles d'AMEVIVE, soit un cycle d'AMEVIVE suivi d'un cycle de placebo, soit un cycle de placebo suivi d'un cycle d'AMEVIVE.

Dans le cadre de l'essai 2, qui portait sur l'innocuité et l'efficacité de deux doses différentes d'AMEVIVE, les patients ont reçu soit 10 mg, soit 15 mg, soit un placebo, administrés une fois par semaine pendant 12 semaines par voie intramusculaire. Les résultats sont présentés ci-dessous pour la dose de 15 mg versus placebo seulement, étant donné que c'est la dose de 15 mg i.m. une fois par semaine qui est la dose normalement recommandée.

Aux fins de ces deux essais, un cycle de traitement se définissait comme suit : injections hebdomadaires pendant 12 semaines, suivies d'une période d'observation de 12 semaines.

### **Résultats d'efficacité**

Dans l'essai 1, une proportion plus grande de patients traités par AMEVIVE (alefacept) (14 %) ont obtenu un score PASI de 75 ou plus comparativement aux patients sous placebo (4 %) ( $p < 0,001$ ) deux semaines après la dernière dose du premier cycle. La proportion de patients qui ont obtenu un score PASI de 50 ou plus a été de 38 % chez les sujets traités par AMEVIVE, contre 10 % pour les sujets sous placebo ( $p < 0,001$ ). L'évaluation globale par les médecins (ÉGM) a pour sa part fait état d'une quasi-absence ou absence de symptômes chez 11 % des patients traités par AMEVIVE, contre 4 % chez les sujets sous placebo ( $p = 0,004$ ).

Dans l'essai 2, la proportion de patients ayant obtenu un score PASI de 75 ou plus deux semaines après la dernière dose d'AMEVIVE ou de placebo a été de 21 % et de 5 % ( $p < 0,001$ ), respectivement. La proportion de patients ayant obtenu un score PASI de 50 ou plus a été de 42 % et de 18 % dans les groupes sous AMEVIVE et placebo, respectivement ( $p < 0,001$ ). Pour ce qui est des ÉGM, les patients ont présenté une quasi-absence ou absence de symptômes dans une proportion de 14 % et 5 % dans les groupes sous AMEVIVE et placebo ( $p = 0,006$ ), respectivement.

Durant l'essai 1, l'évaluation de la réponse clinique, à n'importe quel moment du traitement et du suivi, a montré que 28 % des patients sous AMEVIVE obtenaient un score PASI de 75 ou plus, contre 8 % des sujets sous placebo ( $p < 0,001$ ), et que 56 % des patients traités par AMEVIVE obtenaient un score PASI de 50 à n'importe quel moment, contre 24 % des sujets sous placebo ( $p < 0,001$ ). Également, 23 % des patients traités par AMEVIVE ont obtenu une ÉGM correspondant à une quasi-absence ou absence de symptômes à n'importe quel moment, contre 6 % pour le placebo ( $p < 0,001$ ).

De même, dans l'essai 2, 33 % des patients traités par AMEVIVE ont obtenu un score PASI de 75 ou plus à n'importe quel moment durant le traitement et le suivi, contre 13 % des sujets sous placebo ( $p < 0,001$ ), et 57 % des patients traités par AMEVIVE ont obtenu un score PASI de 50 ou plus à n'importe quel moment comparativement à 35 % pour les sujets sous placebo ( $p < 0,001$ ). Également, 24 % des patients traités par AMEVIVE ont obtenu une ÉGM correspondant à une quasi-absence ou absence de symptômes à n'importe quel moment, contre 8 % pour les sujets sous placebo ( $p < 0,001$ ).

L'évaluation de la réponse clinique, lors d'un second cycle de traitement par AMEVIVE se fonde sur la comparaison entre les 154 patients de la cohorte 1 et les 142 patients de la cohorte 2 de l'essai 1. Les patients de la cohorte 1 ont reçu deux cycles de traitement par AMEVIVE (AMEVIVE/AMEVIVE), alors que ceux de la cohorte 2 ont reçu AMEVIVE durant le premier cycle et un placebo durant le second

(AMEVIVE/placebo). À la deuxième semaine suivant la dernière dose du cycle 2, 23 % des patients traités par AMEVIVE/AMEVIVE ont obtenu un score PASI de 75 ou plus, contre 7 % des patients qui recevaient AMEVIVE/placebo ( $p < 0,001$ ); 48 % des patients traités par AMEVIVE/AMEVIVE ont obtenu un score PASI de 50 ou plus, contre 25 % des patients qui ont reçu AMEVIVE/placebo ( $p < 0,001$ ), et 20 % des patients traités par AMEVIVE/AMEVIVE ont obtenu une ÉGM correspondant à une quasi-absence ou absence de symptômes, comparativement à 6 % des patients qui avaient pris AMEVIVE/placebo ( $p = 0,006$ ). À n'importe quel moment durant le traitement et le suivi, 37 % des patients traités par AMEVIVE/AMEVIVE ont obtenu un score PASI de 75 ou plus, contre 19 % des sujets sous AMEVIVE/placebo ( $p < 0,001$ ); 64 % des patients traités par AMEVIVE/AMEVIVE ont obtenu un score PASI de 50 ou plus, contre 49 % des sujets sous AMEVIVE/placebo ( $p = 0,002$ ) et 30 % des patients traités par AMEVIVE/AMEVIVE ont obtenu une ÉGM correspondant à une quasi-absence ou absence de symptômes comparativement à 18 % des sujets qui avaient reçu AMEVIVE/placebo ( $p = 0,011$ ).

Chez les patients de l'essai 1 qui ont été assignés aléatoirement à deux cycles d'AMEVIVE, 71 % ont obtenu une réduction d'au moins 50 % de leur score PASI comparativement aux valeurs de départ, et 40 % ont obtenu une réduction d'au moins 75 % de leur score PASI comparativement aux valeurs de départ, à n'importe quel moment après le début du traitement.

Les réponses cliniques ont commencé à être perceptibles dans les six semaines suivant la première dose dans les deux essais. Les réponses cliniques maximales s'observent jusqu'à six semaines après la fin du traitement. En général, la réactivation de la maladie s'est révélée lente après la fin du traitement. L'administration d'un deuxième cycle de traitement a conféré des avantages additionnels.

En général, les réponses cliniques à AMEVIVE ont été durables. Les patients ont été suivis pendant un maximum de 36 semaines après l'arrêt du traitement par AMEVIVE (essai 1, cohorte 2). Les patients ayant obtenu une réduction de 75 % de leur score PASI après l'administration d'un seul cycle de 12 semaines de traitement par AMEVIVE ont maintenu une réduction d'au moins 50 % de leur score PASI pendant une durée médiane de plus de sept mois (216 jours).

En général, après l'administration d'un second cycle de traitement, la durée médiane de la réponse a été plus longue qu'après l'administration d'un seul cycle. L'administration d'un traitement intermittent par AMEVIVE ou d'un cycle additionnel de 12 semaines s'est révélé sûre et efficace, les cycles ayant toutefois été séparés d'intervalles de suivi d'au moins 12 semaines (voir la rubrique Posologie et administration).

Après l'arrêt du traitement, on n'a assisté à aucune flambée ni rebond de la maladie à aucun moment au cours de l'essai.

Les effets bienfaits sur la qualité de vie, mesurés au moyen du questionnaire DLQI (pour *Dermatology Life Quality Index*), ont été manifestes lors de ces deux essais de phase III.

**Gériatrie (> 60 ans) :**

On n'a observé aucune différence dans l'innocuité ni dans l'efficacité d'AMEVIVE (alefacept) dans les essais cliniques chez les patients de 60 ans et plus comparativement aux patients plus jeunes.

**Pédiatrie (< 16 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité d'AMEVIVE (alefacept) n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 16 ans. AMEVIVE ne doit pas être administré à ces patients.

**CONTRE-INDICATIONS**

- AMEVIVE<sup>MD</sup> (alefacept) ne doit pas être administré aux patients manifestant une hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou du conditionnement. Pour une liste complète, consulter la section intitulée Présentation, composition et conditionnement.
- AMEVIVE<sup>MD</sup> (alefacept) ne doit pas être administré aux patients infectés par le VIH. AMEVIVE<sup>MD</sup> réduit les numérations de lymphocytes T CD4+, ce qui peut accélérer la progression de la maladie ou en accroître les complications chez ces patients (voir *Mises en garde et précautions : Généralités et Système immunitaire*).

**MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS****Généralités**

AMEVIVE (alefacept) entraîne des réductions dose-dépendantes des numérations de lymphocytes T CD4+ et CD8+ circulants. AMEVIVE ne doit pas être administré à des patients dont les numérations de lymphocytes totaux ou de lymphocytes T CD4+ au départ se trouvent sous la normale. Dès la deuxième semaine suivant la première dose, il faut commencer à vérifier toutes les deux semaines la numération des lymphocytes T CD4+ et ce, pendant la durée entière du traitement, soit 12 semaines, afin de pouvoir au besoin adapter les doses suivantes. Si la numération des lymphocytes T CD4+ chute sous les 250 cellules/ $\mu$ L, les doses suivantes d'AMEVIVE doivent être suspendues aussi longtemps que la numération des lymphocytes T CD4+ n'a pas de nouveau atteint 250 cellules/ $\mu$ L ou plus. L'administration d'AMEVIVE doit être définitivement cessée chez les patients dont les numérations des lymphocytes T CD4+ restent sous la barre des 250 cellules/ $\mu$ L pendant un mois. Avant d'instaurer un autre cycle de traitement, on recommande aux patients de subir une numération de leurs lymphocytes totaux et de leurs lymphocytes T CD4+ afin de vérifier qu'elle se situe bien à l'intérieur des limites de la normale (voir *Posologie et administration*). Il faut étroitement surveiller les patients qui manifestent une nouvelle infection cliniquement significative pendant leur traitement par AMEVIVE. Si un patient contracte une infection grave, il faut cesser le traitement jusqu'à résolution complète de l'infection (voir *Mises en garde et précautions : Effets sur le système immunitaire*)

On doit transmettre l'information suivante aux patients :

- Il faut aviser les patients qu'AMEVIVE (alefacept) doit être administré sous l'autorité et la supervision d'un professionnel de la santé qualifié.
- Les patients doivent être mis au courant de la nécessité de vérifier régulièrement leur numération de globules blancs (lymphocytes) en cours de traitement, et que les résultats de ces analyses sanguines bihebdomadaires sont à confirmer *avant* chaque injection.

- Il faut informer les patients qu'AMEVIVE réduit la numération des lymphocytes, ce qui peut accroître le risque d'infection ou de néoplasie. Il faut en outre que les patients disent à leur médecin s'ils présentent une infection ou une néoplasie alors qu'ils se trouvent sous traitement par AMEVIVE.

Lorsqu'un médecin détermine qu'AMEVIVE peut être utilisé à l'extérieur du cabinet médical, les personnes chargées d'administrer AMEVIVE (à raison de 15 mg par voie i.m.) doivent apprendre comment reconstituer et injecter le produit et bien se familiariser avec la technique d'injection. Si un patient a l'intention de s'auto-administrer le produit par voie intramusculaire, il faut vérifier s'il en est physiquement capable. Si l'administration du produit se fait à domicile, la première injection i.m. sera effectuée sous la surveillance d'un professionnel de la santé qualifié. Il faut enseigner aux patients la technique d'injection et l'importance de disposer de la seringue et des aiguilles de la façon appropriée. Il faut en outre les aviser de ne pas réutiliser ces fournitures. Les patients verront à utiliser un contenant à l'épreuve des perforations (voir la *Partie III — Information destinée aux consommateurs*).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

AMEVIVE (alefacept) peut accroître le risque de néoplasies. Certains patients qui ont reçu AMEVIVE dans le cadre d'essais cliniques ont présenté des néoplasies. Les taux et les incidences observées correspondaient aux prévisions pour la population étudiée (voir *Effets indésirables : Néoplasies*). Lors d'essais non cliniques, des animaux ont présenté une hyperplasie des lymphocytes B, et un animal a été atteint d'un lymphome. AMEVIVE ne doit pas être administré à des patients qui ont des antécédents de néoplasie systémique. La prudence s'impose aussi lorsqu'on envisage d'administrer AMEVIVE à des patients exposés à un risque élevé de néoplasie. Si un patient présente une néoplasie, on doit cesser le traitement par AMEVIVE.

Aucun essai de carcinogénèse ni de fertilité n'a été effectué.

Des essais de mutagénicité ont été effectués in vitro et in vivo; aucun signe de mutagénicité n'a été observé.

### **Sphère hépato-biliaire et pancréas**

Dans des essais de pharmacovigilance, on a signalé des cas de lésions hépatiques, y compris d'hépatite, de décompensation de la cirrhose et d'insuffisance hépatique aiguë. Certains cas signalés faisaient état de consommation concomitante d'alcool. On n'a pas bien établi le rôle d'AMEVIVE (alefacept) dans ces affections. On doit interrompre l'administration d'AMEVIVE en présence de signes cliniques de lésion hépatique.

### **Système immunitaire**

AMEVIVE (alefacept) a le pouvoir d'exacerber les risques d'infection et peut réactiver les infections chroniques latentes. AMEVIVE ne doit donc pas être administré à des patients qui souffrent d'infections cliniquement importantes. La prudence s'impose lorsqu'on envisage d'administrer AMEVIVE à des personnes qui souffrent d'infections chroniques ou qui ont des antécédents d'infections récurrentes. Il faut rester à l'affût des signes et symptômes d'infections chez les patients après ou durant l'administration des cycles d'AMEVIVE. Il faut également surveiller étroitement la survenue de nouvelles infections. Si un patient manifeste une infection grave, il faut cesser de lui administrer AMEVIVE (voir *Effets indésirables : Infections*).

Lors du développement clinique d'AMEVIVE (alefacept), aucun effet immunosuppresseur généralisé n'a été observé chez les patients psoriasiques. La conduite d'un essai comparatif (n= 46) n'a pas révélé la moindre anomalie de la réponse immunitaire (IgM et IgG) durant ou après le traitement par l'alefacept. Les données tirées de cet essai donnent à penser que les patients traités par AMEVIVE ont présenté une réponse immunitaire normale à l'anatoxine tétanique (antigène de rappel) et à un néo-antigène expérimental. L'innocuité et l'efficacité des vaccins vivants ou vivants atténués administrés à des patients traités par AMEVIVE (alefacept) sont inconnues.

À divers moments, des patients ont été soumis à des tests de dépistage des anticorps dirigés contre AMEVIVE (alefacept). De faibles titres d'anticorps anti-AMEVIVE ont été décelés dans le sérum de moins de 3 % des patients psoriasiques traités par AMEVIVE. Aucune corrélation manifeste n'a été observée entre l'apparition des anticorps et la réponse clinique ou les effets indésirables. L'immunogénicité d'AMEVIVE à long terme est inconnue.

Les données reflètent le pourcentage de patients qui se sont révélés séropositifs à l'égard des anticorps anti-alefacept par technique ELISA et elles sont intimement liées à la sensibilité et à la spécificité du test. En outre, l'incidence de séropositivité observée lors des différents tests peut subir l'influence de plusieurs facteurs, allant de la manipulation de l'échantillon, au moment de son prélèvement, en passant par la prise concomitante d'autres médicaments ou la présence d'affections concomitantes.

### **Sensibilité et résistance**

Des réactions d'hypersensibilité (urticaire, oedème de Quincke) ont été associées à l'administration de l'alefacept. Dès l'apparition d'une réaction anaphylactique ou autre réaction allergique grave, il faut cesser immédiatement l'administration d'AMEVIVE (alefacept) et instaurer le traitement qui s'impose.

### **Populations spéciales**

**Grossesse :** On n'a noté aucun effet abortif ni tératogène chez des primates gravides (simiens). On n'a observé aucun signe de toxicité, de malformation ni d'altération de la croissance chez les fœtus de ces animaux. Le produit franchit la barrière placentaire.

Aucun essai n'a été effectué chez des femmes enceintes. Les patientes qui planifient une grossesse doivent éviter de prendre AMEVIVE (alefacept). En cas de grossesse accidentelle au cours du traitement, il est recommandé de cesser de prendre AMEVIVE. Les femmes fertiles qui reçoivent AMEVIVE doivent accepter d'utiliser des mesures contraceptives efficaces. On ignore si AMEVIVE altère l'efficacité des contraceptifs oraux.

Les données portant sur un nombre limité d'expositions au produit (deux) en cours de grossesse n'ont révélé aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né.

### **Allaitement :**

On ignore si AMEVIVE (alefacept) est excrété dans le lait maternel. Il faut éviter de l'administrer durant l'allaitement.

### **Pédiatrie (< 16 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité d'AMEVIVE<sup>MD</sup> (alefacept) n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 16 ans. AMEVIVE ne doit pas être administré à ces patients.

### **Gériatrie (> 60 ans) :**

Parmi les 1 357 patients qui ont reçu AMEVIVE<sup>MD</sup> (alefacept) dans le cadre d'essais cliniques, en tout, 135 patients psoriasiques de 60 à 69 ans et 30 patients de plus de 69 ans ont été traités par AMEVIVE. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée quant à l'innocuité ou à l'efficacité du produit entre ces patients et les sujets plus jeunes.

### **Suivi et analyses de laboratoire**

Les numérations des lymphocytes T CD4+ doivent être vérifiées toutes les deux semaines. Durant les 12 semaines que dure le traitement et servent à guider la posologie. Les patients devraient avoir une numération des lymphocytes T CD4+ normale avant l'administration de leur premier cycle de traitement par AMEVIVE (alefacept) et de leurs traitements subséquents. Il faut suspendre l'administration du produit si les numérations des lymphocytes T CD4+ se trouvent sous les 250 cellules/ $\mu$ L.

L'administration d'AMEVIVE doit être cessée définitivement si les lymphocytes T CD4+ restent sous les 250 cellules/ $\mu$ L pendant un mois.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **Survol des effets indésirables**

##### Réactions ayant justifié l'arrêt du traitement

La proportion de patients qui ont arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables a été d'environ 2 % chez les sujets sous AMEVIVE (alefacept) et de 1 % chez les sujets sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement chez les patients traités par AMEVIVE ont été les maux de tête et les nausées. Les infections qui ont amené l'abandon du traitement ont été des cas isolés de pneumonie et de zona.

Dans l'essai 1, 10 % des patients ont suspendu temporairement leur traitement et 2 % l'ont cessé définitivement parce que leurs taux de lymphocytes T CD4+ étaient passés sous le seuil des 250 cellules/ $\mu$ L. Dans l'essai 2, 4 % des sujets ont temporairement suspendu leur traitement, mais aucun ne l'a définitivement cessé en raison de baisses des numérations des CD4+ sous les seuils spécifiés de 250 cellules/ $\mu$ L.

##### Effets sur la fonction hépatique

Lors d'essais comparatifs avec placebo, les élévations des enzymes hépatiques (épreuves de la fonction hépatique) ont été observées selon la même incidence chez les sujets sous placebo et sous AMEVIVE (alefacept) après l'administration d'un seul ou de plusieurs cycles de traitement. De rares cas d'élévations des transaminases correspondant à 5 à 10 fois la limite supérieure de la normale, sans hyperbilirubinémie associée, ont été observés chez des sujets traités par AMEVIVE et par placebo.

Lors des essais de pharmacovigilance, de rares réactions hépatiques, dont un cas d'hépatite associée à une coagulopathie et à une hyperbilirubinémie transitoires, ont été signalés.

### Réactions au point d'injection

Lors de l'essai 2, 16 % des patients traités par AMEVIVE (alefacept) et 8 % des sujets sous placebo ont signalé des réactions au point d'injection. Les réactions au point d'injection étaient en général bénignes, et dans la plupart des cas, ne sont survenues qu'une fois. On a entre autres signalé de la douleur (7 %), de l'inflammation (4 %), des saignements (4 %), de l'œdème (2 %), une réaction non spécifique (2 %), une masse (1 %) ou une hypersensibilité cutanée (< 1 %). Lors des essais cliniques, on n'a noté qu'un seul cas de réaction au point d'injection ayant entraîné l'arrêt du traitement par AMEVIVE.

### Effets sur les taux de lymphocytes

Dans l'ensemble, au cours du premier cycle de traitement administré dans le cadre des essais 1 et 2, les numérations moyennes de lymphocytes totaux, de CD4+ et de CD8+ sont restés au-dessus de la limite inférieure de la normale (LIN) tout au long des 12 semaines de traitement et des 12 semaines de suivi. Les effets maximum sur les lymphocytes ont été observés dans les six à huit semaines suivant l'instauration du traitement, avec une remontée des numérations moyennes à l'arrêt du traitement. Les taux de remontée lymphocytaire ont varié d'un individu à l'autre, la majorité des remontées survenant immédiatement, dans les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement. Le Tableau 1 présente la proportion des patients ayant manifesté une réduction maximum des lymphocytes sous la LIN et ceux qui, à l'intérieur de la période d'observation (12 semaines après l'administration du produit), présentaient des numérations lymphocytaires inférieures à la LIN. Dans l'essai 1, comme dans l'essai 2, on n'a observé aucune prédisposition particulière à l'infection chez les patients dont la numération des lymphocytes totaux était basse (*voir Mises en garde et précautions : Effets sur le système immunitaire*)

**Tableau 1 : Numération des lymphocytes totaux, des CD4+ et des CD8+ chez des patients traités par AMEVIVE**

<b>Paramètres lymphocytaires</b>	<b>Essai 1</b>	<b>Essai 2</b>
<b>Lymphocytes totaux</b>		
Numération moyenne au départ	2 089	2 159
Patients < LIN au moment de la réduction maximum	18 %	9 %
Numération moyenne au moment de la réduction maximum	1 236	1 384
Patients < LIN 12 semaines après le traitement	4 %	2 %
Numération moyenne 12 semaines après le traitement (cellules/ $\mu$ L)	1 724	1 841
<b>Lymphocytes T CD4+</b>		
Numération moyenne au départ	901	909
Patients < LIN au moment de la réduction maximum	46 %	31 %
Numération moyenne au moment de la réduction maximum	459	542
Patients < LIN 12 semaines après le traitement	19 %	7 %
Numération moyenne 12 semaines après le traitement (cellules/ $\mu$ L)	634	745
<b>Lymphocytes T CD8+</b>		
Numération moyenne au départ	495	508
Patients < LIN au moment de la réduction maximum	58 %	46 %
Numération moyenne au moment de la réduction maximum	231	269
Patients < LIN 12 semaines après le traitement	36 %	22 %
Numération moyenne 12 semaines après le traitement (cellules/ $\mu$ L)	336	396

LIN : Lymphocytes totaux, 910 cellules/ $\mu$ L; CD4+, 404 cellules/ $\mu$ L; CD8+, 220 cellules/ $\mu$ L

### Infections

Dans le cadre des essais comparatives avec placebo, lors des premiers cycles de traitement, les effets indésirables considérés comme des infections ont été signalés en tout chez 176 patients (43 %) après l'administration du placebo et chez 393 patients (45 %) après l'administration d'AMEVIVE (alefacept). Les infections signalées dans une proportion de 5 % ou plus au cours d'un premier cycle de traitement ont été : la pharyngite, le syndrome pseudo-grippal, la nasopharyngite (rhume banal) et l'infection virale. L'incidence de l'infection n'a pas augmenté lors de l'administration des cycles de traitement subséquents.

Au cours des premiers cycles de traitement actif des essais comparatifs avec placebo, les infections ayant nécessité l'hospitalisation ont été observées selon une proportion inférieure à 1 %, comme chez les sujets sous placebo. La nature des infections signalées était également semblable entre les groupes (AMEVIVE et placebo). Chez les patients qui ont reçu plusieurs cycles de traitement, les taux ont été de 1 et de 2 %, lors des second et troisième cycles de traitement, respectivement. Les infections ayant nécessité une hospitalisation ont été la cellulite, l'abcès, l'infection d'une plaie opératoire ou d'une brûlure, l'appendicite, la cholécystite, la gastro-entérite, le choc toxique et la pneumonie. En général, ces infections sont survenues chez des patients qui présentaient déjà des facteurs de risque. Aucune infection opportuniste n'a été signalée.

### Néoplasies

Au cours de la période de 24 semaines qui formait le premier cycle de traitement complet lors des essais comparatives (placebo), 13 néoplasies ont été diagnostiquées chez 11 patients traités par AMEVIVE (alefacept). L'incidence des néoplasies a été de 1,3 % (11/876) chez les patients traités par AMEVIVE, contre 0,5 % (2/413) chez les sujets sous placebo.

Durant le développement clinique, les néoplasies les plus fréquemment observées chez les patients traités par AMEVIVE ont été des épithéliomas spinocellulaires et basocellulaires de la peau. La plupart des patients présentaient déjà des facteurs de risque, par exemple, l'exposition à la puvathérapie ou les traitements par UVB. Lors des essais cliniques comparatifs avec placebo, le cancer de la peau a été observé chez 0,7 % (6/876) des patients traités par AMEVIVE et chez 0,2 % (1/413) des patients traités par placebo. De rares cas de lymphomes (lymphome folliculaire non hodgkinien et maladie de Hodgkin) ont aussi été observés. L'incidence de néoplasies lymphoïdes concordait avec l'incidence prévisible parmi la population atteinte de psoriasis sévère. Le rôle d'AMEVIVE dans le développement de néoplasies lymphoïdes n'est pas connu.

Les incidences observées concordait avec les résultats prévisibles compte tenu de la population étudiée (voir *Précautions*).

### Réactions d'hypersensibilité

Lors des essais cliniques, deux patients ont manifesté un oedème de Quincke, et l'un des deux a été hospitalisé. Dans le cadre des essais comparatifs avec placebo, au cours de la période de 24 semaines des premiers cycles de traitement, l'urticaire a été signalé chez < 1 % (6/876) patients traités par AMEVIVE (alefacept), contre 1 patient sur les 413 du groupe témoin.

L'urticaire a entraîné l'arrêt du traitement chez un patient traité par AMEVIVE.

## **Effets indésirables au cours des essais cliniques**

*Étant donné que les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très précises, il est possible que le taux d'effets indésirables observé ne reflète pas le taux que l'on observe dans la pratique; en outre, il ne faut pas comparer ce taux à ceux que l'on observe dans des essais cliniques portant sur d'autres médicaments. L'information relative aux effets secondaires observés dans des essais cliniques est utile lorsqu'il s'agit de reconnaître les effets indésirables liés à un médicament et de connaître leur fréquence approximative.*

AMEVIVE (alefacept) a été étudié auprès de 1 357 patients psoriasiques ayant reçu au moins un cycle de traitement par AMEVIVE. Parmi ces patients, 876 ont reçu leur premier cycle de traitement dans le cadre d'essais comparatifs avec placebo. Leur âge variait de 16 à 84 ans, la moyenne d'âge se situant à 45 ans; 69 % étaient des hommes et 31 %, des femmes.

<b>Tableau 2 : Incidence des réactions indésirables signalées chez au moins 5 % des patients au cours d'un premier cycle de traitement par AMEVIVE (alefacept) lors d'essais comparatifs avec placebo</b>		
	<b>AMEVIVE n = 876 (%)</b>	<b>Placebo n = 413 (%)</b>
<b>Nbre de patients présentant une réaction</b>	730(83%)	327 (79%)
Céphalées	17	18
Blessure accidentelle	15	13
Pharyngite	15	13
Infection	11	11
Prurit	11	8
Rhinite	11	10
Syndrome grippal	9	9
Infection virale	6	7
Asthénie	6	7
Frissons	6	1
Douleur	6	5
Diarrhée	5	5
Étourdissements	5	3
Arthralgie	5	
Nausées	5	3

Le Tableau 2 illustre l'incidence des effets indésirables signalés chez au moins 5 % des patients lors de l'administration d'un premier cycle de traitement dans le cadre des essais comparatives avec placebo. Dans l'ensemble, ces effets indésirables ont été les mêmes qu'avec le placebo. Les frissons ont été le seul effet observé à une fréquence de 5 % ou plus chez les sujets traités par AMEVIVE (alefacept) comparativement aux patients traités par placebo. Les frissons ont le plus souvent été observés dans les 24 heures suivant l'administration d'AMEVIVE par voie i.v. Les frissons ont été d'intensité légère ou modérée et n'ont pas justifié de réductions des doses.

Administration de plusieurs cycles Lors des essais cliniques, 346 patients ont reçu au moins deux cycles de traitement par AMEVIVE (alefacept), par voie i.v., 125 en ont reçu au moins trois, et 56 ont reçu au moins quatre cycles au cours d'une période échelonnée sur un maximum de deux ans. Chez les sujets qui ont reçu plusieurs cycles de traitement, l'innocuité a été la même qu'avec un seul cycle.

Les effets indésirables signalés chez au moins 5 % des patients ayant reçu plus d'un cycle de traitement par AMEVIVE ont été les céphalées, la pharyngite, les blessures accidentelles, la rhinite, l'infection, le syndrome grippal, le prurit, les frissons, l'asthénie, la douleur, la diarrhée, les nausées, l'infection virale, les étourdissements et la sinusite.

### **Effets indésirables plus rares (< 1 %)**

Au cours des premiers cycles de traitement des essais comparatifs avec placebo, les effets indésirables ayant nécessité l'hospitalisation ont été observés selon une fréquence de 5 % chez les patients sous AMEVIVE (alefacept) et chez les patients sous placebo. Le taux de survenue de ces effets n'a pas augmenté lors de l'administration de cycles subséquents. Les effets indésirables ayant nécessité une hospitalisation les plus souvent signalés chez les patients traités par AMEVIVE ont été de nature cardiovasculaire, soit la coronaropathie, l'infarctus du myocarde, les douleurs rétrosternales, la fibrillation auriculaire, le bloc auriculoventriculaire complet et l'insuffisance cardiaque congestive. Ces effets ont été rares et en général, ils survenaient chez des patients présentant déjà des facteurs de risque.

D'autres effets moins courants (incidence inférieure à 1 %) qui ont été observés davantage chez les patients traités par AMEVIVE que chez les sujets sous placebo sont énumérés ci-dessous selon les différents systèmes et appareils touchés.

**Organisme entier :** Maux de dos, douleur abdominale, fièvre, malaise, douleur thoracique

**Appareil cardiovasculaire :** Hypertension

**Appareil digestif :** Problèmes dentaires, abcès périodontiques, vomissements

**Appareil musculosquelettique :** Myalgie, arthrite

**Système nerveux :** Anxiété, hypertonie, paresthésie, somnolence

**Appareil respiratoire :** Toux accrue, asthme

**Peau et phanères :** Éruptions cutanées, herpès simplex, acné, néoplasie bénigne de la peau, dermatite de contact

**Sens spéciaux :** Conjonctivite

**Appareil urogénital :** Moniliase vaginale

### Utilisation concomitante avec d'autres traitements antipsoriasiques

Le profil d'innocuité d'AMEVIVE (alefacept) a été évalué lors de son utilisation en association avec d'autres traitements antipsoriasiques. Lors de deux essais regroupant 261 patients, AMEVIVE a été administré à raison de 15 mg une fois par semaine pendant 12 semaines seul (n = 116) ou en association avec soit des UVB (n = 49), de la cyclosporine (n = 16), du méthotrexate (n = 21), des rétinoïdes par voie générale (n = 10) ou des traitements topiques de puissance modérée ou forte (n = 48). L'incidence des effets indésirables a été semblable pour tous les groupes de patients qui recevaient des traitements associatifs. Le profil d'innocuité s'est révélé similaire à celui qui avait été observé lors des essais cliniques de phase III sur les plans du type et de la fréquence des effets indésirables, ce qui permet de conclure qu'associé à d'autres traitements antipsoriasiques, AMEVIVE est bien toléré. Les effets indésirables les plus courants ont été les céphalées (12 %) et la nasopharyngite (8 %).

Dans les deux essais, on n'a signalé aucun cas d'infection opportuniste, ni aucun accroissement du risque d'infection ou de néoplasie. Trois patients ont présenté des néoplasies cutanées bénignes, un seul patient sous AMEVIVE a présenté un épithélioma spinocellulaire et un épithélioma basocellulaire, un patient ayant reçu AMEVIVE avec 12 semaines de traitement par UVB a présenté un épithélioma basocellulaire, et un patient ayant reçu AMEVIVE avec de la cyclosporine a présenté un épithélioma spinocellulaire. Durant la période où le traitement était administré, au moment de la réduction maximum des taux de lymphocytes T CD4 circulants, aucune différence significative n'a été observée entre les sujets sous AMEVIVE seul ou les sujets sous AMEVIVE en association avec d'autres traitements antipsoriasiques. Les corrélations et la portée clinique de ces résultats devront faire l'objet d'analyses plus approfondies.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Survol**

Aucun essai formel ne s'est penché sur les interactions médicamenteuses associées à AMEVIVE (alefacept). Les médicaments topiques, tels les corticostéroïdes et les émoullissants, peuvent être utilisés concomitamment avec AMEVIVE.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Réflexions sur la posologie**

- AMEVIVE (alefacept) doit être administré sous l'autorité et la supervision d'un professionnel de la santé.
- Les patients peuvent s'administrer eux-mêmes leurs injections par voie intramusculaire à la condition que leur médecin soit d'accord. Au besoin, un suivi médical sera exercé après que l'on a bien enseigné au patient la technique d'injection intramusculaire.
- Les numérations de lymphocytes totaux et des lymphocytes T CD4+ doivent être normales avant le début du traitement par AMEVIVE. Elles doivent ensuite être vérifiées toutes les deux semaines durant les 12 semaines où AMEVIVE est administré. Il faut suspendre l'administration du produit si les numérations des lymphocytes T CD4+ chutent sous les 250 cellules/ $\mu$ L, et l'administration d'AMEVIVE sera définitivement cessée si les numérations restent sous les 250 cellules/ $\mu$ L pendant un mois (voir *Mises en garde et précautions : Suivi et analyses de laboratoire*).

### **Posologie recommandée et ajustement de la dose**

- 15 mg par injection intramusculaire une fois par semaine OU

Le schéma recommandé est un cycle pouvant totaliser 12 injections, échelonnées sur une période de 12 semaines. L'administration intermittente des cycles subséquents peut être instaurée au besoin tant que les numérations de lymphocytes totaux et des lymphocytes T CD4+ se situent à l'intérieur des valeurs normales et à la condition de prévoir un intervalle de 12 semaines entre les cycles de traitement.

### **Dose omise:**

Si vous oubliez de prendre une dose la journée où vous devez la prendre, communiquez avec votre médecin.

### **Administration**

AMEVIVE (alefacept) doit être reconstitué avec l'eau stérile pour préparations injectables au moyen d'une technique aseptique avant l'administration intramusculaire ou intraveineuse.

### **Reconstitution:**

#### **Solutions parentérales :**

<b>Taille de la fiole</b>	<b>Volume d'eau pour préparations injectables à utiliser pour la reconstitution</b>	<b>Volume disponible</b>	<b>Concentration minimale par 0,5 mL</b>
15 mg pour administration intramusculaire	0,6 mL	0,5 mL	15 mg

Durant la reconstitution d'AMEVIVE, il faut injecter l'eau stérile pour préparations injectables très lentement dans la fiole en maintenant l'aiguille pointée vers la paroi. Une mousse se formera, ce qui est normal. Pour éviter qu'il y en ait trop, ne pas agiter, ni brasser vigoureusement la fiole. Il faut plutôt lui imprimer un mouvement giratoire délicat durant la dissolution. En général, AMEVIVE se dissout en moins de deux minutes.

La solution reconstituée doit être limpide, incolore ou jaunâtre, et il faut l'utiliser le plus rapidement possible après sa reconstitution. Avant l'administration, il faut s'assurer que la solution est exempte de toute particule ou coloration anormale. Ne pas utiliser la solution si elle est de couleur anormale, si elle est brouillée ou s'il y reste des particules en suspension.

Retirer l'aiguille qui a été utilisée pour la reconstitution et fixer à la seringue l'autre aiguille fournie. Aspirer la solution dans la seringue en ne retirant que 0,5 mL de la fiole. Il peut rester de la mousse ou des bulles à l'intérieur de la fiole.

Ne pas ajouter d'autres médicaments aux solutions renfermant AMEVIVE. Ne pas reconstituer AMEVIVE avec d'autres diluants. Ne pas filtrer la solution reconstituée durant sa préparation ou son administration.

Une fois reconstituée, la solution doit être utilisée immédiatement.

*Pour usage intramusculaire*, injecter les 0,5 mL de solution. Changer de point d'injection à chaque nouvelle injection. Chaque nouvelle injection doit être administrée à au moins un pouce de distance de la précédente et jamais là où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration.

## **SURDOSAGE**

Les doses les plus fortes testées chez l'être humain (jusqu'à 0,75 mg/kg par voie i.v.) ont été associées à des frissons, des céphalées, de l'arthralgie et de la sinusite. Les patients qui reçoivent accidentellement des doses plus fortes que la dose recommandée doivent faire l'objet d'une surveillance pour le dépistage des effets du médicament sur la numération des lymphocytes totaux et des lymphocytes T CD4+.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

AMEVIVE (alefacept) exerce son effet par l'entremise d'un double mécanisme d'action. Le psoriasis en plaques chronique est une maladie modulée par les lymphocytes T et caractérisée par la présence de lymphocytes T effecteurs à mémoire (CD45RO+) dans les lésions cutanées. La majorité des lymphocytes T expriment des marqueurs d'activation (CD2, CD25, CD69) et sécrètent des cytokines inflammatoires (IFN- $\gamma$ ). L'activation des lymphocytes T repose sur une interaction entre le LFA-3 et les cellules de présentation de l'antigène (CPA) et entre le CD2 et les lymphocytes T. Or, AMEVIVE empêche l'activation des lymphocytes T en se fixant spécifiquement au CD2 sur le lymphocyte T, ce qui inhibe l'action du CD2 sur le lymphocyte T et l'activation du LFA-3 sur la cellule de présentation de l'antigène. De plus, la portion Fc d'AMEVIVE se fixe aux récepteurs gamma Fc des cellules cytotoxiques, comme les cellules tueuses naturelles (ou NK pour *natural killers*), entraînant l'apoptose des lymphocytes T CD2+ ciblés. AMEVIVE cible sélectivement les lymphocytes T qui expriment le CD2 de façon importante, tels les lymphocytes T activés et effecteurs à mémoire.

*In vivo*, l'exposition à AMEVIVE est associée à des réductions du nombre de lymphocytes T effecteurs à mémoire CD25+, CD4+CD45RO+ et CD8+CD45RO+ activés circulants, réductions qui se manifestent par une baisse des numérations des lymphocytes totaux et des lymphocytes CD4+ ou CD8+. L'administration de plus d'un cycle d'alefacept produit les mêmes effets sur les lymphocytes totaux circulants que l'administration d'un seul cycle de traitement.

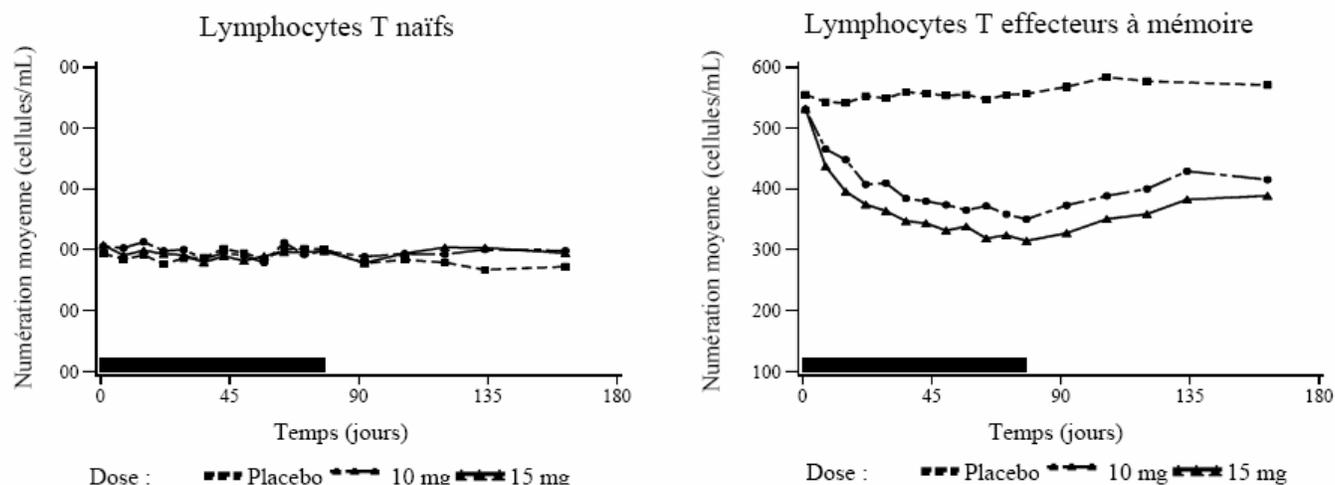
Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ constituent les phénotypes prédominants dans les lésions psoriasiques. La réduction des lymphocytes T CD4+CD45RO+ et CD8+CD45RO+ à mémoire est en corrélation avec l'issue clinique après l'administration d'AMEVIVE aux patients psoriasiques. Les patients dont le score PASI (pour *Psoriasis Area Severity Index*) avait diminué de plus de 50 % présentaient une réduction significative du nombre de lymphocytes intralésionnels, particulièrement en ce qui concerne les lymphocytes T sécréteurs d'IFN- $\gamma$ .

### **Pharmacodynamie**

Le traitement par AMEVIVE (alefacept) donne lieu à des diminutions dose-dépendantes des numérations de lymphocytes T totaux et de lymphocytes CD4+ et CD8+ circulants. AMEVIVE n'entraîne pas d'immunosuppression généralisée. Il manifeste plutôt une activité spécifique à l'encontre des lymphocytes T CD4+CD45RO+ et CD8+CD45RO+ effecteurs à mémoire (voir Figure 1). Les lymphocytes T naïfs

(CD4+CD45RA+ et CD8+CD45RA+), les lymphocytes B et les cellules tueuses naturelles ne sont pas affectées par les importantes fluctuations des taux circulants consécutives à l'administration d'un ou plusieurs cycles de traitement par AMEVIVE. Les réductions des numérations de lymphocytes pourraient être perceptibles dès les six premières semaines de traitement.

**Figure 1 : Effet d'AMEVIVE sur les lymphocytes T naïfs et effecteurs à mémoire**



\* Les traits pleins indiquent l'intervalle posologique

### **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique d'AMEVIVE (alefacept) a été évaluée après son administration par voie intraveineuse (i.v.) et intramusculaire (i.m.), en doses simples et multiples. Après l'administration répétée du produit, l'élimination d'AMEVIVE par voie i.v. et par voie i.m. a été constante. Dans le cadre d'essais sur des volontaires en bonne santé, après l'administration d'AMEVIVE par voie i.m., la biodisponibilité a été d'environ 63 %.

**Tableau 3. Pharmacocinétique d'AMEVIVE après son administration répétée à des patients Psoriasiques**

	<b>Demi-vie d'élimination moyenne (h)</b>	<b>Clairance moyenne (mL/h/kg)</b>	<b>Volume moyen de distribution (mL/kg)</b>
<b>15 mg par injection i.m. (n = 166)</b>	270	0,46*	167*
<b>7,5 mg par injection i.v. (n = 520)</b>	267	0,25	94

\* Non ajusté pour tenir compte de la biodisponibilité

### **Populations et affections spéciales**

**Pédiatrie et gériatrie :** La pharmacocinétique d'AMEVIVE (alefacept) chez les enfants et les sujets âgés n'a pas été étudiée.

**Sexe et race :** Aucune différence de pharmacocinétique n'a été observée selon le sexe ou la race.

**Insuffisance hépatique ou rénale :** Les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'AMEVIVE n'ont pas été étudiés.

### **Durée de l'effet**

La durée de l'effet représente la période maximum de réponse. En général, les réponses cliniques à AMEVIVE (alefacept) ont été durables. Les patients ont été suivis jusqu'à un maximum de 36 semaines après l'arrêt du traitement par AMEVIVE (essai 1, cohorte 2). Les patients ayant obtenu une réduction de 75 % de leur score PASI après un seul cycle de traitement de 12 semaines par AMEVIVE ont maintenu une réduction de leur score PASI d'au moins 50 % pendant une période médiane de plus de sept mois (216 jours).

Cette efficacité soutenue, accompagnée d'une rémission de la maladie a également été observée chez les patients qui ont obtenu une ÉGM correspondant à une quasi-absence ou absence de symptômes. Un effet prolongé, correspondant à une réduction d'au moins 50 % du score PASI pendant une durée médiane de huit mois (241 jours), a pu être maintenu chez ces patients.

Après l'administration de cycles de traitement subséquents, la durée médiane de la réponse s'est en général révélée plus longue qu'après un seul cycle de traitement. Le traitement intermittent, au moyen d'autres cycles de 12 semaines de traitement par AMEVIVE, s'est révélé sûr et efficace. Les cycles ont été séparés de périodes d'observation d'au moins 12 semaines (voir *Posologie et administration*).

Après l'arrêt du traitement, aucun rebond ni exacerbation de la maladie ne sont survenus au cours de ces essais.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Ne pas utiliser le nécessaire d'administration si la date de péremption imprimée sur le carton, sur le plateau, sur la fiole d'AMEVIVE ou la fiole de diluant est dépassée. Le nécessaire d'administration AMEVIVE (alefacept) renfermant la poudre lyophilisée doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

S'il n'est pas possible de réfrigérer les fioles, on peut conserver AMEVIVE jusqu'à 48 heures à une température ne dépassant pas 30 °C.

Une fois reconstituée, la solution doit être utilisée sur-le-champ. S'il n'est pas administré immédiatement après sa reconstitution, AMEVIVE peut être conservé dans sa fiole pendant un maximum de quatre heures au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. TOUTE PORTION D'AMEVIVE NON UTILISÉE DANS LES QUATRE HEURES QUI SUIVENT SA RECONSTITUTION DOIT ÊTRE JETÉE.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### Administration intramusculaire

Chaque nécessaire d'administration renferme une fiole jetable de 15 mg d'AMEVIVE, une fiole jetable de 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables, une seringue, deux aiguilles, deux tampons d'alcool, un tampon de gaze et un pansement adhésif. Présenté en cartons renfermant un ou quatre nécessaires d'administration.

Chaque fiole jetable de 15 mg d'AMEVIVE renferme:

15 mg d'alefacept

12,5 mg de saccharose

5,0 mg de glyocolle

3,6 mg de citrate de sodium dihydraté

0,06 mg d'acide citrique monohydraté

## **PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance médicamenteuse**

Nom commun : alefacept (USAN)

Nom chimique : alefacept (USAN)

Masse moléculaire : 91,4 kilodaltons

Formule développée : protéine de fusion dimère recombinante qui est composée de la portion liant le CD2 extracellulaire du LFA-3 (pour *leukocyte function antigen-3*) humain fixée à la portion Fc (charnière entre les domaines CH2 et CH3) de l'IgG<sub>1</sub> humaine. L'alefacept est issu d'une technologie d'ADN recombinant appliquée au système d'expression cellulaire mammalienne du CHO (pour *Chinese Hamster Ovary* ou ovaire de hamster chinois).

Propriétés physicochimiques : La solution reconstituée a un pH d'environ 6,9.

#### **Caractéristiques du produit**

Présenté sous forme de poudre lyophilisée stérile de couleur blanche ou blanchâtre, sans agent de conservation, pour administration parentérale. Une fois reconstituée avec les 0,6 mL d'eau stérile pour préparations injectables USP fournis, sans agent de conservation, la solution d'AMEVIVE est limpide, incolore ou jaunâtre.

## ESSAIS CLINIQUES

### Paramètres démographiques et méthodologie des essais

L'innocuité et l'efficacité d'AMEVIVE (alefacept) dans le traitement du psoriasis ont été évaluées dans le cadre de deux essais cliniques de phase III à répartition aléatoire, à double insu, comparatifs avec placebo, regroupant 1 060 adultes. Dans les deux essais, les patients souffraient d'un psoriasis en plaques chronique depuis plus d'un an, et au moins 10 % de leur surface corporelle étaient atteints avant leur admission à l'essai. L'âge des patients variait de 16 à 84 ans. Les patients ont reçu un traitement qui supposait l'administration hebdomadaire d'AMEVIVE ou d'un placebo pendant 12 semaines, suivi d'un congé thérapeutique de 12 autres semaines. L'utilisation de corticostéroïdes topiques de puissance faible était autorisée, mais non l'administration concomitante de photothérapie ou d'un traitement par voie générale.

**Tableau 4.- Résumé des paramètres démographiques des essais cliniques dans des indications précises**

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'essai (n = nombre)
1	Répartition aléatoire, double insu, comparative (placebo).  12 doses hebdomadaires soit de 7,5 mg d'AMEVIVE par voie i.v., soit d'un placebo suivies de 12 semaines sans traitement.	AMEVIVE/AMEVIVE (Cohorte 1)	183/154
		AMEVIVE/placebo (Cohorte 2)	184/142
		Placebo/AMEVIVE (Cohorte 3)	186/153
2	Répartition aléatoire, double insu, comparative (placebo).  12 doses hebdomadaires soit d'AMEVIVE soit d'un placebo suivies de 12 semaines sans traitement.	10 mg d'AMEVIVE <sup>1</sup> i.m.	173
		15 mg d'AMEVIVE i.m.	166
		Placebo	168

Dans les deux essais, un cycle se définissait comme un traitement de 12 semaines à raison d'une injection par semaine, suivi d'une période d'observation de 12 semaines.

### Résultats des essais

Pour les deux essais, le principal paramètre d'efficacité était la proportion de patients manifestant une réduction d'au moins 75 % de leur score PASI (pour *Psoriasis Area and Severity Index*) par rapport aux valeurs de départ, deux semaines après le traitement (dans l'essai 1, cela s'appliquait au cycle 1). Les mesures d'efficacité additionnelles fondées sur le score PASI et l'ÉGM (évaluation globale par le médecin) ont été enregistrées deux semaines après le traitement ou à n'importe quel moment durant le cycle de traitement. Les paramètres d'efficacité sont illustrés aux tableaux 5 et 6 pour les essais 1 et 2, respectivement.

<sup>1</sup> Les résultats sont présentés pour la dose de 15 mg versus placebo seulement, puisque la dose de 15 mg i.m. une fois par semaine est celle qui est recommandée.

Pour les patients de la cohorte 3 qui ont reçu un cycle de placebo suivi d'un cycle d'AMEVIVE (alefacept), les résultats suivants ont été enregistrés : 16 % ont obtenu le paramètre principal de réduction  $\geq 75$  % par rapport aux scores PASI de départ, 39 % ont obtenu une réduction  $\geq 50$  % par rapport aux scores PASI de départ et 12 % ont obtenu une ÉGM correspondant à une quasi-absence ou absence de symptômes, deux semaines après le premier cycle de traitement et 28 %, 52 % et 22 % ont obtenu les mêmes paramètres, peu importe le moment de la vérification après la première dose. Dans l'ensemble, ces résultats concordent avec ceux qui ont été observés pour la cohorte 1.

**Tableau 5.- Paramètres d'efficacité selon les proportions de patients ayant répondu aux cycles de traitement lors de l'essai 1**

	Cycle 1			Cycle 2			Deux cycles
	Placebo n = 186	AMEVIVE 7,5 mg n = 367 <sup>1</sup>	valeur p	Placebo n = 142 <sup>2</sup>	AMEVIVE 7,5 mg N = 154 <sup>3</sup>	valeur p	AMEVIVE 7,5 mg AMEVIVE 7,5 mg n = 183
Paramètres deux semaines après la dernière dose							
Réduction $\geq 75$ % des valeurs PASI de départ	4 %	14 %	$p < 0,001$	7 %	23 %	$p < 0,001$	26 %
Réduction $\geq 50$ % des valeurs PASI de départ	10 %	38 %	$p < 0,001$	25 %	48 %	$p < 0,001$	55%
ÉGM : Quasi- absence ou absence de symptômes	4 %	11 %	$P = 0,004$	6 %	20 %	$p = 0,006$	21%
Paramètres à n'importe quel moment durant le traitement et le suivi							
Réduction $\geq 75$ % des valeurs PASI de départ	8 %	28 %	$p < 0,001$	19 %	37 %	$p < 0,001$	40 %
Réduction $\geq 50$ % des valeurs PASI de départ	24 %	56%	$p < 0,001$	49%	64%	$p = 0,002$	71%
ÉGM : Quasi- absence ou absence de symptômes	6 %	23%	$p < 0,001$	18 %	30%	$P = 0,011$	32%

Nota : Valeurs p : AMEVIVE 7,5 mg vs placebo

ÉGM = Évaluation globale par le médecin; PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*

<sup>1</sup> Cohortes 1 et 2 combinées

<sup>2</sup> Les patients inclus dans ce groupe placebo ont reçu AMEVIVE au premier cycle de traitement (cohorte 2).

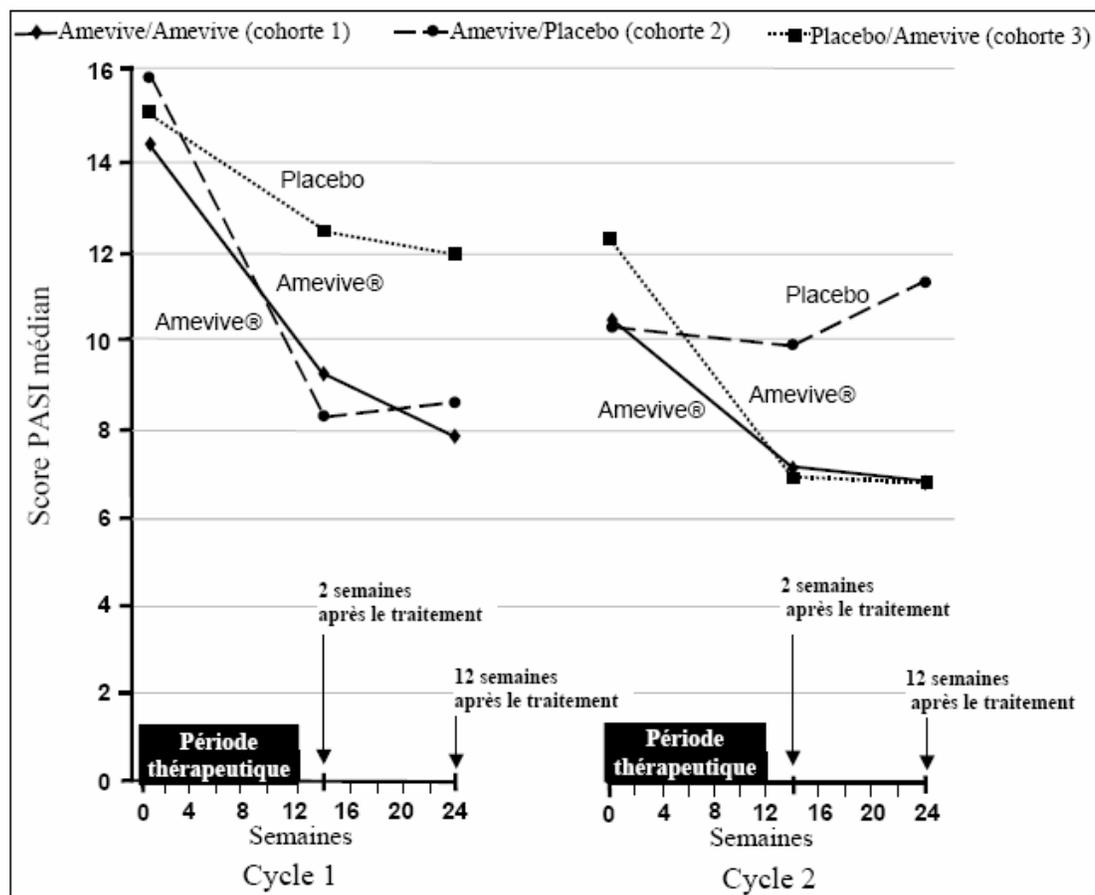
<sup>3</sup> Les patients inclus dans ce groupe ont reçu AMEVIVE au premier cycle de traitement (cohorte 1). La cohorte 3 n'a pas été incluse dans cette analyse.

**Table 6. Paramètres d'efficacité selon les proportions de patients ayant répondu au traitement lors de l'essai 2**

	Essai 2		
	Placebo n = 142	AMEVIVE 15 mg n = 166	Valeur <i>p</i>
Paramètres deux semaines après la dernière dose			
Réduction ≥ 75 % des valeurs PASI de départ	5 %	21 %	<i>p</i> <0,001
Réduction ≥ 50 % des valeurs PASI de départ	18 %	42 %	<i>p</i> <0,001
ÉGM : Quasi-absence ou absence de symptômes	5 %	14 %	<i>p</i> <0,006
Paramètres à n'importe quel moment durant le traitement et le suivi			
Réduction ≥ 75 % des valeurs PASI de départ	13 %	33 %	<i>p</i> <0,001
Réduction ≥ 50 % des valeurs PASI de départ	35 %	57 %	<i>p</i> <0,001
ÉGM : Quasi-absence ou absence de symptômes	8 %	24 %	<i>p</i> <0,001

Le changement des scores PASI au cours des deux cycles de traitement de l'essai 1 est affiché à la Figure 2.

**Figure 2. Réduction des scores PASI durant l'essai 1**

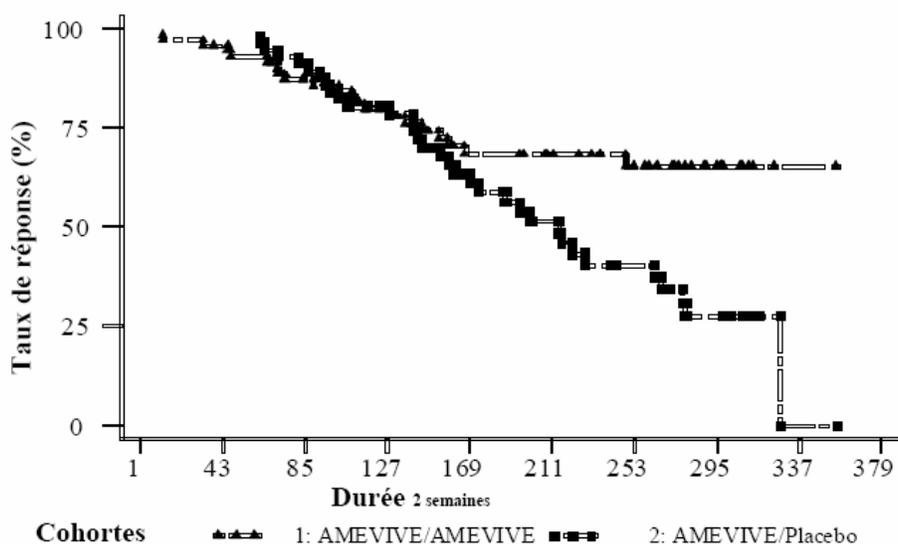


Chez les patients de l'essai 1 qui ont été assignés à deux cycles d'AMEVIVE, 71 % ont obtenu une réduction de leur score PASI d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de départ, et 40 % ont obtenu une réduction du score PASI d'au moins 75 % par rapport aux valeurs de départ, à n'importe quel moment après le début du traitement.

Les réponses cliniques sont en général devenues manifestes dans les six semaines suivant la première dose dans les deux essais. Les réponses maximum ont été observées durant l'intervalle de suivi. En général, la réactivation de la maladie s'est révélée lente après la fin du traitement. Un deuxième cycle de traitement a procuré un avantage additionnel (voir *Action et pharmacologie clinique, Durée de l'effet*).

La courbe de Kaplan-Meier montrée à la Figure 3 illustre la durée de la réponse pour deux cycles de traitement.

**Figure 3 : Durée de la réduction de 50 % du score PASI par rapport aux valeurs de départ chez les sujets ayant obtenu une réduction de 75 % pour deux cycles de traitement, sans recours à la photothérapie ou à des modalités par voie générale.**



Valeur  $p$  au test de Mantel-Haenzel pour les cohortes 1 vs 2 : 0,019

#### Rebond de la maladie

Après l'arrêt du traitement, aucun rebond ni exacerbation de la maladie ne sont survenus au cours de ces essais.

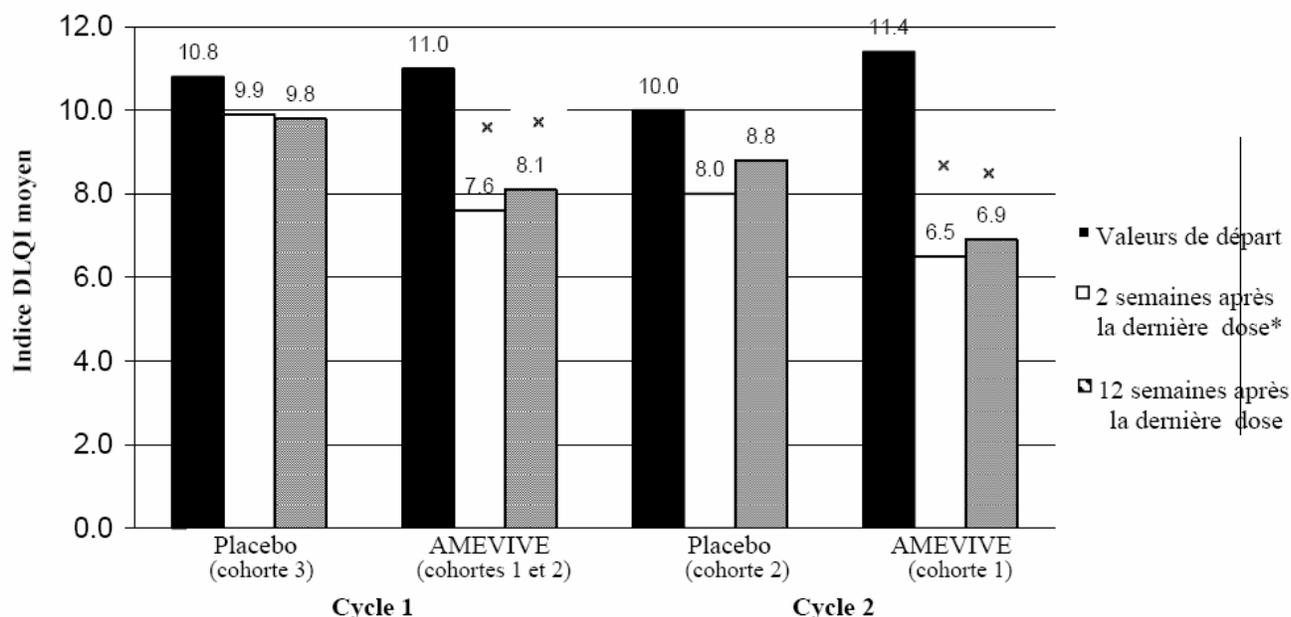
#### Qualité de vie

Les effets bienfaits sur la qualité de vie, mesurés au moyen de l'échelle DLQI (pour *Dermatology Life Quality Index*), ont été observés lors des deux essais de phase III. Dans l'essai 1, les améliorations significatives mesurées par le DLQI ont été notées dans le groupe traité par AMEVIVE (alefacept) comparativement au placebo dès la deuxième semaine ( $p < 0,001$ ) et se sont maintenues pendant 12 semaines ( $p = 0,002$ ) après la fin d'un cycle avec AMEVIVE (voir Figure 4). Les patients qui ont été suivis pendant une durée maximum de 36 semaines après l'arrêt

du traitement (essai 1, cohorte AMEVIVE/placebo) manifestaient toujours des améliorations de leur qualité de vie six mois après l'arrêt du traitement.

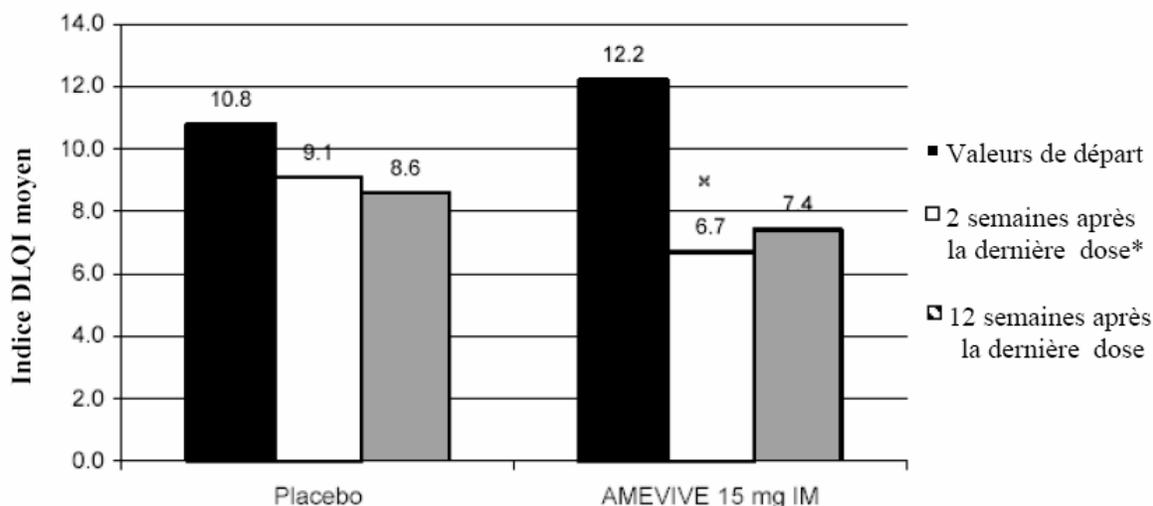
L'administration d'un second cycle d'AMEVIVE a été associée à une amélioration des avantages déjà conférés par le premier cycle. Au cours de l'essai 2, le groupe traité au moyen de la dose de 15 mg a aussi manifesté des améliorations significatives de la qualité de vie comparativement aux sujets sous placebo deux semaines après l'arrêt du traitement par AMEVIVE ( $p < 0,001$ ) (voir Figure 5).

**Figure 4 : Indice de qualité de vie (DLQI) au départ, après 2 semaines et après 12 semaines pour l'essai 1**



\* Ajusté pour tenir compte des facteurs géographiques, des strates, de l'indice DLQI de départ et de l'interdiction des traitements concomitants.  $x p \leq 0,026$   
 Les valeurs de départ sont calculées pour les patients chez qui au moins une mesure a été faite après la prise des valeurs de départ. La taille des échantillons du groupe sous placebo au cycle 1 et du groupe recevant 7,5 mg était de 172 et 332 (départ et visite 17) et de 158 et 314 (visite 13) et celle des cohortes 1 et 2 du cycle 2, était de 149 et 135 (départ et visite 17) et de 138 et 117 (visite 13).

Figure 5 : Indice de qualité de vie (DLQI) au départ, après 2 semaines et après 12 semaines pour l'essai 2



\* Ajusté pour tenir compte des facteurs géographiques, des strates, de l'indice DLQI de départ et de l'interdiction des traitements concomitants.

+  $p < 0,001$

Les valeurs de départ sont calculées pour les patients chez qui au moins une mesure a été faite après la prise des valeurs de départ. La taille des échantillons du groupe sous placebo au départ et à la visite 17 était de 156 et 150 à la visite 13. La taille des échantillons du groupe sous 15 mg au départ et à la visite 17 était de 149 et 141 à la visite 13.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉ

### Pharmacocinétique humaine

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alefacept sont celles auxquelles on peut s'attendre d'une protéine à base d'immunoglobulines. La pharmacocinétique d'une dose unique permet de prédire adéquatement l'issue après des doses répétées. Le volume de distribution (Vd), la clairance (Cl) et la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) sont indépendants de la dose et sont comparables chez les volontaires en bonne santé et chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique. Lors des essais auprès de volontaires en bonne santé, l'administration d'une dose unique i.v. d'alefacept allant de 0,005 mg/kg à 0,225 mg/kg a montré que les concentrations sériques d'alefacept sont proportionnelles à la dose administrée. La Cl, le  $t_{1/2}$  et le Vd moyens ont été relativement constants et indépendants de la dose absolue. Dans le cadre d'essais auprès de patients atteints de psoriasis en plaques chronique, l'administration répétée de doses i.v. allant de 0,005 à 0,15 mg/kg a donné lieu à des concentrations sériques d'alefacept à l'état d'équilibre proportionnelles à la dose. L'élimination globale a été plus variable que lors de l'administration d'une dose unique, bien que l'on n'ait pu observer aucune tendance dose-dépendante constante.

Administré à dose fixe dans le cadre d'essais de phase III, l'alefacept s'est révélé doté de propriétés pharmacocinétiques semblables à celles qui s'observaient après l'administration répétée de doses établies en fonction de la masse corporelle. Après l'administration hebdomadaire de 7,5 mg d'alefacept i.v. pendant 12 semaines, la Cl, le  $t_{1/2}$  et le Vd moyens ont été de 0,25 mL/h/kg, de 267 heures et de 94 mL/kg, respectivement. Après l'administration hebdomadaire de 15 mg d'alefacept par voie i.m. pendant 12

semaines, la Cl, le  $t_{1/2}$  et le Vd moyens ont été de 0,46 mL/h/kg, de 270 heures et de 167 mL/kg, respectivement.

Dans des essais sur des volontaires en bonne santé, la biodisponibilité d'AMEVIVE après son administration intramusculaire a été de 63 % environ.

Aucune différence de pharmacocinétique n'a été observée selon le sexe ou la race. Les propriétés pharmacocinétiques d'AMEVIVE chez les enfants, les sujets âgés ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été étudiées.

#### Pharmacodynamie humaine

Les effets pharmacodynamiques d'une dose unique, d'un cycle simple ou de cycles multiples d'alefacept ont été constants sur le plan qualitatif. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ étaient les plus susceptibles de diminuer, les CD8+>CD4+ et les CD45RO+>CD45RA+.

L'administration i.v. du produit a exercé un effet plus marqué sur les lymphocytes que la dose i.m. correspondante. La remontée des lymphocytes après une exposition prolongée a été incomplète au cours de la période d'observation, mais se rapprochait davantage de chacune des valeurs de départ intracycle lors de l'exposition à plus d'un cycle. Les analyses d'efficacité pharmacodynamique ont révélé que les réductions des lymphocytes T CD4+CD45RO+ et CD8+CD45RO+ étaient en corrélation avec l'issue clinique, les réductions plus marquées permettant de prédire une plus grande probabilité d'obtenir une amélioration du score PASI de 75 %. La réponse clinique a aussi été associée à des réductions des lymphocytes T dans la peau, spécifiquement à la perte des lymphocytes T IFN- $\gamma$ +CD3+ intralésionnels.

#### Survol non clinique

Trente-cinq essais de pharmacologie et de toxicologie ont été effectués au cours du développement de l'alefacept. Les essais d'innocuité non cliniques sur l'alefacept ont été menés chez des primates non humains. Tous les essais déterminants ont été effectués avec des fournitures de grade clinique représentatives, conformément aux directives de la FDA et des instances de réglementation internationales. Pour obtenir une exposition maximum, l'alefacept a été administré par voie intraveineuse dans la majorité des essais non cliniques.

#### Pharmacocinétique non clinique

Le profil pharmacocinétique de l'alefacept a été évalué chez des babouins et chez des macaques. L'administration d'alefacept a donné lieu à des concentrations sériques prévisibles et constantes après une dose unique et des doses répétées. Les concentrations sériques d'alefacept ont été proportionnelles à la dose administrée et la clairance et la demi-vie d'élimination ont été d'environ 0,41 mL/h/kg et de 150 heures, respectivement. Aucune différence n'a été observée sur le plan des caractéristiques pharmacocinétiques de l'alefacept entre les hommes et les femmes. Après l'administration intramusculaire (i.m.), la demi-vie d'élimination a été semblable à celle du produit administré par voie i.v. La biodisponibilité de l'alefacept après l'administration i.m. variait de 55 à 61 %.

## TOXICOLOGIE

L'évaluation toxicologique de l'alefacept a été étudiée dans le cadre de 35 essais individuels. Des babouins et des macaques mâles et femelles ont reçu l'alefacept en doses uniques et multiples représentant plus de 100 fois la dose clinique, pendant un maximum de 13 semaines. Dans l'ensemble, l'administration des doses uniques à raison de 10 mg par kg et l'administration de doses hebdomadaires multiples allant jusqu'à 40 mg/kg ont été bien tolérées, et aucun décès ni signe clinique de toxicité n'ont été observés durant le traitement ou les intervalles séparant les traitements. Aucun signe d'infection opportuniste ou de déficit immunitaire global n'a été observé lors de ces essais. Les épreuves de fonction immunitaire reposaient sur l'hypersensibilité retardée et la quantification de la réponse immunitaire aux antigènes de protéines exogènes ont révélé que l'alefacept n'exerçait aucun effet sur la fonction immunitaire humorale ou cellulaire. Les anomalies liées à l'article testé ont inclus une réduction dose-dépendante mais réversible des numérations absolues des lymphocytes et des sous-séries des lymphocytes T, dont les CD2+, les CD3+, les CD4+ et les CD8+. Les évaluations histologiques des séries tissulaires ont révélé une baisse constante, réversible, légère ou modérée, du nombre de petits lymphocytes dans la rate et les ganglions lymphatiques. Aucune anomalie n'a été observée dans le thymus. L'analyse immunohistochimique de ces tissus a révélé que les signes histologiques concordaient avec une réduction des CD2+, des CD4+ et des CD8+ dans la gaine lymphoïde périartériolaire de la rate et du paracortex des ganglions lymphatiques. Les anomalies observées dans les populations de lymphocytes T s'accompagnaient d'une hyperplasie légère ou modérée des centroblastes des CD20+ avec centres germinaux (hyperplasie folliculaire). La morphologie de l'hyperplasie des centroblastes des CD20+ concordait avec une modeste exagération de la réaction clonale à la suite d'une stimulation antigénique normale. L'architecture folliculaire normale a aussi été préservée. Aucun effet indésirable n'a été noté lors de l'administration d'alefacept à des primates dans le cadre de l'essai de toxicité à raison de doses hebdomadaires pouvant atteindre 20 mg/kg. Aucun signe de génotoxicité n'a été observé lors des essais de mutagénicité.

Lors d'un essai de toxicité prolongée échelonnée sur 52 semaines, un seul cas de lymphome à lymphocytes B aigu a été observé chez un animal. Au moment du diagnostic, à la semaine 28, l'animal avait reçu plus de 100 fois la dose cumulative normale pour un cycle de traitement par l'alefacept. L'hyperplasie des plasmocytes/plasmacytoides et l'hyperplasie des lymphocytes B polymorphiques ont aussi été identifiées chez les animaux traités par l'alefacept dans le cadre de l'essai. Ces observations diffèrent de l'hyperplasie centroblastique observée lors des essais mentionnés plus haut et sont morphologiquement et biologiquement très semblables aux anomalies observées dans les tissus lymphoïdes des sujets humains ayant reçu un diagnostic de maladie lymphoproliférative post-transplantation subséquente à un traitement immunosuppresseur. Tous les animaux de l'essai étaient séropositifs à l'égard de l'herpès virus de type Epstein-Barr endémique chez le primate, aussi connu sous le nom de lymphocryptovirus (LCV). La lymphoprolifération amenée par le gammaherpès virus est une prolifération des lymphocytes B bien reconnue et caractérisée, qui survient lorsque des primates, humains et non humains, sont exposés à des agents immunosuppresseurs. Après une période de récupération de 12 mois, aucun des animaux restants de chacun des groupes traités ne présentait d'anomalies lymphoïdes microscopiques, en bref, les anomalies lymphoprolifératives observées chez les animaux de cette essai étaient entièrement réversibles.

## RÉFÉRENCES

1. Bos JD, Hagenaaers C, Das PK, Krieg SR, Woom WJ, Kapsenberg ML. Predominance of “memory” T cells (CD4+, CDw29+) over “naive” T cells (CD4+, CD45R+) in both normal and diseased human skin. *Arch Dermatol Res* 1989; 281:24-30.
2. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targetting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* juillet 2001; 345(4):248-55.
3. Feldman SR, Menter A, Koo JY. Improved health-related quality of life following a randomized controlled trial of alefacept treatment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150:307-15.
4. Finlay AY, Salek MS, Haney J. Intramuscular alefacept improves health related quality of life in patients with chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 2003; 206:307-15.
5. Frampton JE, Wagstaff AJ. Alefacept. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:277-86.
6. Gordon KB, Langley RG. Remittive effects of intramuscular alefacept in psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2003;2:624-8.
7. Gottlieb AB, Casale TB, Frankel E. et al. CD4+ T cell directed antibody responses are maintained in patients with psoriasis receiving alefacept: results of a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:816-25.
8. Krueger GG. Selective targeting of T cell subsets: focus on alefacept - a remittive therapy for psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2002; 2:431-41.
9. Krueger GG, Callis KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S87-97.
10. Krueger GG, Ellis CN. Alefacept therapy produces remission for patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 148:784-8.
11. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN for the alefacept study group. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating the efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:821-33.
12. Lebwohl M, Christophers E, Langley R, Ortonne JP, Roberts J, Griffiths CEM for the alefacept study group. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:719-27.
13. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17:257-70.

**PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE  
AUX CONSOMMATEURS**

**AMEVIVE<sup>MD</sup>**

Alefacept

Ce dépliant constitue la partie III de la « Monographie de produit » qui a été publiée quand la vente d'AMEVIVE a été approuvée au Canada; il est destiné tout spécialement aux consommateurs. Comme il s'agit d'un résumé, il ne vous dira pas tout sur AMEVIVE. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

**À PROPOS DE CE MÉDICAMENT**

Utilisation de ce médicament :

- Médicament d'origine biologique qui sert à traiter le psoriasis. Les produits biologiques sont une classe de médicaments fabriqués à partir de protéines (dans ce cas-ci, des protéines humaines) que produisent les cellules vivantes.
- Ce médicament ne doit être utilisé que sous la supervision d'un médecin.
- N'essayez pas de vous l'injecter vous-même avant qu'un professionnel de la santé ne vous ait enseigné la technique appropriée

Ce qu'il fait :

Le psoriasis est une maladie de la peau qui commence à l'intérieur et apparaît en surface sous forme de plaques de peau rouges et soulevées; ces plaques, qui sont souvent couvertes d'une croûte friable, peuvent démanger et, parfois, être douloureuses. Le psoriasis est un désordre du système immunitaire. Ce système constitue le moyen de défense de l'organisme contre les maladies. S'il est dérégulé, le système immunitaire peut causer du tort à l'organisme. Le système immunitaire est constitué de milliards de cellules, y compris des cellules que l'on appelle lymphocytes T. Dans le psoriasis, ces lymphocytes T sont trop actifs et, par conséquent, les cellules de la peau se multiplient de sept à douze fois plus vite que la normale, d'où l'apparition de plaques sur la peau.

AMEVIVE fonctionne de deux façons. D'abord, AMEVIVE aide à ralentir l'activité des lymphocytes T. Puis, AMEVIVE réduit de façon sélective le nombre de lymphocytes T hyperactifs, sans exercer d'effets sur les autres éléments du système immunitaire. Comme AMEVIVE réduit le nombre de lymphocytes T hyperactifs, l'état de nombreux patients continue de s'améliorer pendant des mois après la fin des injections. Dans ces cas-là, les patients peuvent avoir des périodes sans traitement. Après l'arrêt du traitement, les patients ne

souffrent pas d'exacerbation ou d'aggravation de leur maladie.

Quand il ne faut pas l'utiliser :

Personnes qui ont des antécédents d'hypersensibilité à n'importe lequel des ingrédients de ce médicament.

Quel en est l'ingrédient actif :

L'ingrédient actif d'AMEVIVE est une association de protéines que l'on retrouve naturellement dans l'organisme. Il a été fabriqué à l'aide d'un procédé spécial.

Quels en sont les ingrédients non médicinaux importants :

Saccharose, glycolcolle, citrate de sodium dihydraté et acide citrique monohydraté. Il ne renferme aucun agent de conservation.

Comment ce médicament est présenté :

Poudre qu'il faut reconstituer. Quand on la mélange avec le diluant (eau stérile pour préparations injectables), on obtient une concentration de 15 mg/0,5 mL (cc\*) de solution pour injection intramusculaire.

*\* Nota : Les abréviations mL et cc réfèrent à la même quantité de liquide. La graduation sur la seringue est en cc. N'UTILISEZ PAS la marque M qui figure aussi sur la seringue. Pour plus de renseignements, voir « Comment préparer et injecter une dose d'AMEVIVE ».*

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Avant que vous ne commenciez à prendre AMEVIVE et toutes les deux semaines pendant le traitement, votre médecin planifiera des analyses de sang afin de connaître la quantité de certains lymphocytes T dans votre système immunitaire. Selon les résultats, votre médecin décidera de retarder l'injection ou d'arrêter de vous donner AMEVIVE. Toutes les deux semaines, avant votre injection, votre professionnel de la santé vous dira si la quantité de lymphocytes T dans votre sang est acceptable. Vous devez poursuivre le traitement tant que votre professionnel de la santé ne vous dit pas d'arrêter.

AVANT de prendre AMEVIVE, vous devez parler à votre médecin de ce qui suit :

- Tous les autres problèmes de santé que vous présentez maintenant ou que vous avez déjà présentés (y compris cancer ou infection);
- Tous les médicaments que vous prenez ou les traitements que vous suivez, y compris les médicaments en vente libre, les produits à base d'herbes médicinales ou les remèdes maison;
- Si vous avez déjà pris AMEVIVE et avez présenté une réaction inhabituelle ou allergique, ou si vous avez présenté une réaction allergique à l'un de ses ingrédients;

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir ou encore si vous allaitez votre bébé.

Pendant le traitement par AMEVIVE, vous devez parler à votre médecin de toute infection que vous présentez. Si l'infection est grave, votre médecin vous conseillera de ne pas prendre AMEVIVE tant que l'infection n'est pas guérie

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous pouvez continuer à utiliser vos médicaments topiques pour traiter votre psoriasis, comme les stéroïdes topiques (à faible puissance) et les émoullissants, si votre médecin vous y autorise.

### UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

N'utiliser ce médicament que sous la supervision d'un médecin. Maintenant que votre médecin a décidé d'utiliser AMEVIVE pour traiter votre psoriasis, vous pouvez choisir de recevoir votre injection intramusculaire dans le bureau de votre médecin ou d'apprendre à vous la donner vous-même. Si votre médecin et vous décidez que vous allez vous faire les injections vous-même, vous recevrez une formation appropriée par un professionnel de la santé ou par l'intermédiaire du Programme d'assistance AMEVIVE ou de la clinique à laquelle appartient votre médecin, sur la façon de préparer le médicament et sur la bonne technique d'injection intramusculaire. N'essayez pas de vous faire l'injection vous-même avant d'avoir reçu la formation.

#### Dose habituelle :

La dose habituelle chez l'adulte est de 15 mg injectée une fois par semaine dans un muscle. Le traitement standard est de douze injections hebdomadaires, suivies d'une pause de douze semaines sans injections – c'est-à-dire une période sans traitement ou congé thérapeutique.

#### Surdosage :

S'il vous arrive de recevoir plus que la dose prescrite, vous devez communiquer avec votre médecin.

#### Dose omise :

Si vous oubliez de prendre une dose la journée où vous devez la prendre, communiquez avec votre médecin.

### EFFETS SECONDAIRES ET CONDUITE À TENIR

Comme avec la plupart des médicaments, vous pouvez présenter des effets secondaires en prenant AMEVIVE. Les effets secondaires le plus souvent observés dans les essais cliniques (chez plus de 5 % des patients) comprennent les maux de tête, les maux de gorge, les blessures accidentelles, le nez qui coule, les infections, les symptômes pseudo-grippaux, les démangeaisons, les frissons, la fatigue, la douleur, la diarrhée, les nausées, les infections virales, les étourdissements et la sinusite. Vous pouvez présenter une réaction au point d'injection. Ces réactions sont généralement bénignes et se sont habituellement présentées une seule fois; elles comprenaient la douleur, l'inflammation, le saignement, l'enflure, des réactions non spécifiques, des bosses ou une hypersensibilité cutanée.

Globalement, le nombre d'effets secondaires qu'ont présentés les patients dans les essais cliniques était semblable à celui du groupe placebo; il était également semblable chez les patients qui avaient reçu plus d'un traitement par AMEVIVE. Ce qui précède n'est pas une liste complète des effets secondaires. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous présentez un effet inattendu en prenant AMEVIVE.

Infections : Étant donné le mécanisme d'action d'AMEVIVE, il pourrait y avoir une baisse de certains types de cellules du sang qui aident à combattre les infections. Vous devez avertir votre médecin le plus tôt possible si vous présentez une infection.

**Il est important que vous disiez régulièrement à votre professionnel de la santé comment vous vous sentez et si vous avez présenté de nouveaux symptômes en prenant AMEVIVE.**

### CONSERVATION

Vérifiez la date de péremption sur la fiole d'AMEVIVE et de diluant (eau pour préparations injectables). Ne l'utilisez pas après le dernier jour du mois apparaissant sur l'une ou l'autre des fioles. Réfrigérez le nécessaire d'administration entre 2 et 8 °C. S'il n'y a pas assez de place dans votre réfrigérateur pour conserver tout le nécessaire d'administration, vous pouvez conserver la fiole de diluant ainsi que la seringue, les aiguilles, les pansements, les tampons d'alcool et les tampons de gaze à la température ambiante.

Toutefois, vous devez toujours conserver la fiole d'AMEVIVE au réfrigérateur. Si, pendant une courte période, vous ne pouvez pas la conserver au réfrigérateur,

vous pouvez garder la fiole d'AMEVIVE à la température ambiante pendant un maximum de 48 heures seulement.

Il serait peut-être souhaitable de sortir le nécessaire d'administration AMEVIVE du réfrigérateur une trentaine de minutes avant l'injection afin que la solution soit à la température ambiante; ainsi, l'injection sera moins inconfortable. Une fois que vous avez mêlé le contenu de la fiole d'AMEVIVE avec le diluant, vous devez vous injecter la solution sans tarder. Au besoin, vous pouvez conserver la solution dans la fiole d'AMEVIVE pendant un maximum de quatre heures au réfrigérateur entre 2 et 8°C. TOUTE SOLUTION D'AMEVIVE QUI N'EST PAS UTILISÉE DANS LES QUATRE HEURES DOIT ÊTRE JETÉE.

Voir ci-dessous le mode de préparation de l'injection.

### D COMMENT PRÉPARER ET INJECTER UNE DOSE D'AMEVIVE

Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée et réunissez toutes les fournitures dont vous aurez besoin pour vous donner une injection ou la recevoir. Vous aurez besoin de ce qui suit :

- fiole d'AMEVIVE
- fiole de diluant (eau pour préparations injectables USP)
- seringue
- deux aiguilles stériles
- tampons d'alcool
- tampon de gaze
- pansement adhésif
- contenant résistant aux perforations pour y jeter les aiguilles après leur utilisation

#### Préparation de la solution d'AMEVIVE

Il est important que votre surface de travail, vos mains et votre point d'injection soient propres afin de réduire le risque d'infection au minimum. Vous devez vous laver les mains avant de préparer votre médicament.

1. Vérifiez la date de péremption indiquée sur la fiole d'AMEVIVE et la fiole de diluant. Ne les utilisez pas si la date est échue pour le médicament ou le diluant.

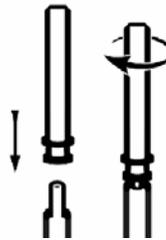
2. Retirez les capuchons colorés des fioles d'AMEVIVE et de diluant. Ne retirez pas les bouchons de caoutchouc ni les anneaux de métal. Nettoyez les bouchons de caoutchouc de chaque fiole à l'aide d'un tampon d'alcool. Ne touchez pas aux bouchons de caoutchouc après les avoir nettoyés.



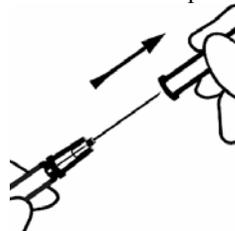
3. En tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre, retirez le capuchon protecteur à l'extrémité du corps de pompe (seringue).



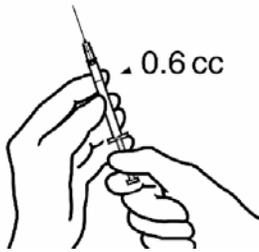
4. Ouvrez l'emballage des aiguilles en tirant sur les languettes et mettez les aiguilles de côté. Fixez une des aiguilles sur la seringue en la poussant sur la seringue.



5. Tenez bien le corps de pompe d'une main et tirez tout droit, sans tourner, le capuchon de l'aiguille de l'autre main. Ne touchez pas à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit.



6. Tirez sur le piston de la seringue jusqu'à la marque de 0,6 cc. La seringue est graduée en cc et non en mL. Notez que les cc et les mL réfèrent au même volume. **N'UTILISEZ PAS les marques M sur la seringue.**



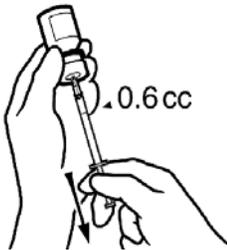
7. La fiole de diluant se trouvant sur une surface de travail plane, poussez fermement l'aiguille au centre du bouchon de caoutchouc.



8. Injectez l'air qui se trouve dans la seringue dans la fiole de diluant en enfonçant le piston jusqu'au bout.

9. En gardant la seringue dans la fiole, retournez la fiole de diluant et la seringue.

10. Tout en maintenant l'aiguille dans le liquide, aspirez 0,6 cc (mL) de diluant en tirant lentement sur le piston de la seringue.



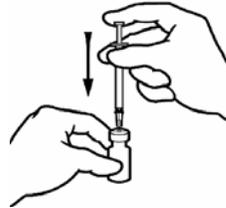
11. Tapotez délicatement la seringue avec votre doigt pour faire remonter les bulles d'air à la surface. S'il y a des bulles d'air, enfoncez lentement le piston pour les expulser. Si vous réintroduisez du diluant dans la fiole, retirez délicatement le piston et aspirez le volume approprié dans la seringue. Assurez-vous qu'il reste encore 0,6 cc (mL) de diluant dans la seringue.



12. Retirez lentement l'aiguille de la fiole de diluant.

13. Insérez délicatement l'aiguille au centre du bouchon de caoutchouc de la fiole d'AMEVIVE. *Nota : Si l'aiguille n'est pas insérée au centre du bouchon, le bouchon peut glisser dans la fiole. Si cela arrive, ne vous servez pas de la fiole.*

14. Injectez lentement le diluant dans la fiole d'AMEVIVE. **NE DIRIGEZ PAS** le jet de diluant sur la poudre AMEVIVE. Une injection trop directe ou trop rapide du diluant peut entraîner la formation d'une mousse qui gênera le prélèvement d'AMEVIVE.



15. Retirez la seringue et l'aiguille et faites tourner délicatement la fiole jusqu'à ce qu'AMEVIVE soit dissous. **N'AGITEZ PAS LA FIOLE.**



16. Assurez-vous que toute la poudre d'AMEVIVE est complètement dissoute, soit habituellement deux minutes environ. Vérifiez le contenu de la fiole d'AMEVIVE. La solution doit être limpide, incolore ou jaunâtre et exempte de particules. Ne vous servez pas de la fiole si la solution est trouble, contient des particules ou a une couleur autre que jaunâtre.

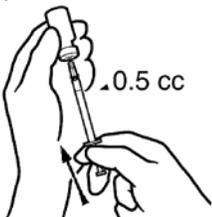
17. Retirez de la seringue l'aiguille qui a servi à la reconstitution et placez-la dans le contenant résistant aux perforations. Fixez maintenant la seconde aiguille à la seringue. Tenez bien le corps de pompe d'une main et retirez tout droit, sans tourner, le capuchon de l'aiguille de l'autre main. Ne touchez pas à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit.

18. Insérez la nouvelle aiguille dans la fiole d'AMEVIVE et renversez la fiole et la seringue. Retirez lentement le piston jusqu'à l'obtention du volume total d'AMEVIVE. Il peut rester un peu de mousse ou de bulles d'air dans la fiole.



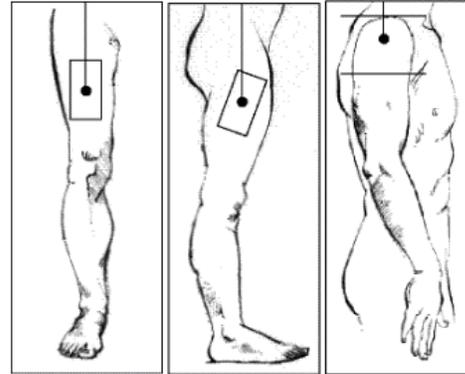
19. Vérifiez le contenu de la seringue. La solution devrait être limpide et incolore ou jaunâtre. Ne vous servez pas de la seringue si la solution ne semble pas normale. Prenez un nouveau nécessaire, y compris une nouvelle seringue et recommencez à l'étape 1.

20. Tout en maintenant la fiole retournée, frappez délicatement la seringue avec votre doigt pour faire remonter les bulles d'air à la surface. Enfoncez ensuite le piston jusqu'à ce qu'AMEVIVE atteigne l'extrémité de la seringue, la marque de 0,5 cc (mL) de solution. Retirez l'aiguille et la seringue de la fiole. Ne touchez pas à l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit. Ne touchez pas le piston, ce qui ferait fuir la solution.



**Choix d'un point d'injection**

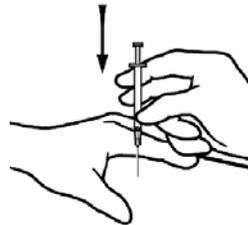
21. Les parties du corps les plus propices à l'injection intramusculaire sont la cuisse et le bras. Vous devez changer de point d'injection chaque semaine. Assurez-vous que la peau du point d'injection choisi n'est pas irritée.



**Injection de la dose d'AMEVIVE**

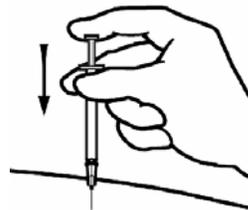
22. À l'aide d'un autre tampon d'alcool, nettoyez la peau de l'un des points d'injection intramusculaire recommandés.

23. D'une main, tendez bien la peau de part et d'autre du point d'injection. De l'autre main, tenez la seringue comme un crayon. Enfoncez l'aiguille d'un geste rapide à un angle de 90°, à travers la peau dans le muscle.

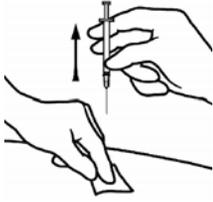


24. Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez la peau et, de la même main, retirez légèrement le piston. Si vous voyez du sang refluer dans la seringue, retirez l'aiguille et appliquez une pression sur le point d'injection à l'aide d'un tampon de gaze. Vous devrez prendre un nouveau nécessaire, y compris une nouvelle seringue, et recommencer à l'étape 1.

25. Si vous n'apercevez pas de sang, enfoncez délicatement le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide.



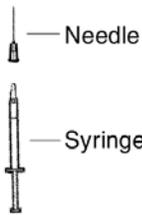
26. Gardez un tampon de gaze à proximité de l'aiguille au point d'injection et retirez l'aiguille en la tenant très droite. À l'aide du tampon, exercez une pression durant quelques secondes sur le point d'injection ou massez délicatement d'un mouvement circulaire.



27. Si vous saignez, épongez le sang et si nécessaire, mettez un pansement adhésif.

**Élimination des seringues et des aiguilles**

Jetez les aiguilles utilisées dans votre contenant résistant aux perforations. N'UTILISEZ JAMAIS les seringues et les aiguilles plus d'une fois. La fiole de diluant et la fiole vide d'AMEVIVE, ainsi que la seringue, doivent être jetées à la poubelle. NE LES RECYCLEZ PAS. NE JETEZ PAS les aiguilles souillées à la poubelle. Conservez votre contenant résistant aux perforations hors de la portée des enfants. NE RECYCLEZ PAS le contenant.



Needle = Aiguille  
Syringe = Seringue

**POUR SIGNALER DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Pour connaître l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille de l'information sur les effets indésirables graves et inattendus. Si vous pensez que vous présentez une réaction grave ou inattendue, avertissez-en Santé Canada :

Téléphone sans frais : (866) 234-2345  
Télécopieur sans frais : (866) 678-6789  
Courriel : [cadmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadmp@hc-sc.gc.ca)

Poste ordinaire :  
Centre nationale des EI  
Division de l'information sur l'innocuité  
et l'efficacité des produits de santé commercialisés  
Direction des produits de santé commercialisés  
Pré Tunney, IA : 0701C  
Ottawa (ON) K1A 0K9

**NOTA : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**RENSEIGNEMENTS ADDITIONNELS**

Les patients qui prennent AMEVIVE peuvent profiter du Programme d'assistance AMEVIVE. Ce programme permet de communiquer avec une infirmière 24 heures sur 24, sept jours sur sept. Il offre une gamme de services de soutien et diverses options de formation et d'administration, y compris:

- Auto-administration après formation par une infirmière d'AMEVIVE
- Auto-administration après formation au bureau de votre médecin
- Injections par une infirmière au bureau de votre médecin
- Injections par une infirmière chez vous ou ailleurs On peut obtenir sur demande de l'information sur le psoriasis et AMEVIVE en s'adressant à Astellas Pharma Canada, Inc, au 1-877-AMEVIVE (263-8483).

Ce dépliant a été préparé par Astellas Pharma Canada, Inc.

Dernière révision : Le 1<sup>er</sup> juin 2006