Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrAMGEVITA[MD]

adalimumab injection

20 mg dans 0,4 mL (50 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée, dans une seringue préremplie

40 mg dans 0,8 mL (50 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée, dans une seringue préremplie

20 mg dans 0,2 mL (100 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée, dans une seringue préremplie

40 mg dans 0,4 mL (100 mg/mL) de solution stérile pour injections sous-cutanée, dans une seringue préremplie

80 mg dans 0,8 mL (100 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée, dans une seringue préremplie

40 mg dans 0,8 mL (50 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée, dans un auto-injecteur prérempli SureClick[MD]

40 mg dans 0,4 mL (100 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée, dans un auto-injecteur prérempli SureClick[MD]

80 mg dans 0,8 mL (100 mg/mL) de solution stérile pour injection sous-cutanée, dans un auto-injecteur prérempli SureClick[MD]

Norme reconnue

Modificateur de la réponse biologique

Amgen Canada Inc.
6775 Financial Drive, bureau 300
Mississauga (ON) L5N 0A4

Date d'approbation :

25 août 2026

Numéro de contrôle : 304242

© 2020-2026 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

4 Posologie et administration	04/2025

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de l'autorisation de la plus récente monographie de produit ne sont pas indiquées.

Table des matières

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements pour le professionnel de la santé 5

1 Indications 5

1.1 Pédiatrie 7

1.2 Gériatrie 7

2 Contre-indications 7

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 8

4 Posologie et administration 9

4.1 Considérations posologiques 9

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 11

4.4 Administration 15

4.5 Dose oubliée 16

5 Surdose 16

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 16

7 Mises en garde et précautions 18

Généralités 18

Cancérogenèse et mutagenèse 19

Appareil cardiovasculaire 19

Appareil digestif 19

Système immunitaire 20

Infections 21

Cancers 23

Surveillance et examens de laboratoire 25

Système nerveux 26

7.1 Populations particulières 26

7.1.1 Grossesse 26

7.1.2 Allaitement 27

7.1.3 Enfants et adolescents 27
7.1.4 Personnes âgées 28
8 Effets indésirables 28
8.1 Aperçu des effets indésirables 28
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 37
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants 55
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 70
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 71
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 72
9 Interactions médicamenteuses 73
9.1 Interactions médicamenteuses graves 73
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 73
9.3 Interactions médicament-comportement 74
9.4 Interactions médicament-médicament 74
9.5 Interaction médicament-aliment 75
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 75
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 75
10 Pharmacologie clinique 76
10.1 Mode d'action 76
10.2 Pharmacodynamie 76
10.3 Pharmacocinétique 77
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 82
12 Particularités de manipulation du produit 82
Partie 2 : Renseignements scientifiques 83
13 Renseignements pharmaceutiques 83
14 Études cliniques 84
14.1 Études cliniques par indication 84
Polyarthrite rhumatoïde 84
Rhumatisme psoriasique 95
Spondylarthrite ankylosante 101
Maladie de Crohn 104
Colite ulcéreuse 112
Hidradénite suppurée 115
Psoriasis en plaques 119

Uvéite ……..125
Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire 129
Maladie de Crohn chez l'enfant 132
Hidradénite suppurée chez l'adolescent 133
Uvéite chez l'enfant 134
Colite ulcéreuse chez l'enfant 137
15 Microbiologie 141
16 Toxicologie non clinique.....141
17 Monographie de référence 146
Renseignements destinés aux patient·e·s 147
Renseignements destinés aux patient·e·s 166
Renseignements destinés aux patient·e·s 186
Renseignements destinés aux patient·e·s 205

AMGEVITA (adalimumab injection) (Amgen Canada Inc.) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à Humira® (Corporation Abbvie). Un biosimilaire est un médicament biologique qui a été approuvé en raison de la démonstration de similarité à une version précédemment approuvée au Canada, appelée médicament biologique de référence.

Partie 1 : Renseignements pour le professionnel de la santé

1 Indications

AMGEVITA est indiqué aux fins suivantes :

Polyarthrite rhumatoïde

- Atténuer les signes et les symptômes, induire une réponse clinique et une rémission clinique importantes, inhiber l'évolution des lésions structurales et améliorer les capacités physiques fonctionnelles chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive. AMGEVITA peut être utilisé seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) ou d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

Il faut administrer AMGEVITA avec du MTX lorsqu'il est administré comme traitement de première intention aux patients dont la maladie a été diagnostiquée récemment et qui n'ont jamais reçu de MTX. AMGEVITA peut être administré seul aux patients qui présentent une intolérance au MTX ou lorsque ce dernier est contre-indiqué.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

- En association avec le MTX, pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire modérément à fortement évolutive chez les patients âgés de 2 ans et plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à au moins un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM). AMGEVITA peut être utilisé seul chez les patients qui présentent une intolérance au MTX ou lorsque le traitement prolongé par le MTX n'est pas approprié (voir la section 14.1, Études cliniques par indication, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, Résultats des études). L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'AJI polyarticulaire.

Rhumatisme psoriasique

- Atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite évolutive, inhiber l'évolution des lésions structurales et améliorer les capacités physiques fonctionnelles chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique. AMGEVITA peut être utilisé en association avec le MTX chez les patients qui ne répondent pas de façon satisfaisante au traitement par le MTX employé seul.

Spondylarthrite ankylosante

- Atténuer les signes et les symptômes chez les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement classique.

Maladie de Crohn chez l'adulte

- Atténuer les signes et les symptômes ainsi qu'induire et maintenir une rémission clinique chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui n'a pas répondu de façon satisfaisante à un traitement classique, y compris aux corticostéroïdes

et/ou aux immunosuppresseurs. AMGEVITA est également indiqué pour atténuer les signes et les symptômes et induire une rémission clinique chez ces patients s'ils ne répondent plus ou sont intolérants au traitement par l'infliximab.

Maladie de Crohn chez l'enfant

- Atténuer les signes et les symptômes ainsi qu'induire et maintenir une rémission clinique chez l'enfant âgé de 13 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus et atteint de la maladie de Crohn fortement évolutive et/ou qui n'a pas répondu de façon satisfaisante ou qui présente une intolérance à un traitement classique (corticostéroïdes, aminosalicylates ou immunosuppresseurs, ou encore les trois) et/ou à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha.

Colite ulcéreuse chez l'adulte

- Traiter les adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique, y compris un traitement par des corticostéroïdes et/ou l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine (6-MP). L'efficacité d'AMGEVITA chez les patients qui ne répondent plus ou qui sont intolérants au traitement par des inhibiteurs du TNF n'a pas été établie.

Colite ulcéreuse chez l'enfant

- Induire et maintenir une rémission clinique chez les enfants âgés de 5 ans et plus atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique, y compris un traitement par des corticostéroïdes et/ou l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine (6-MP).

Hidradénite suppurée

- Traiter l'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) qui n'ont pas répondu à un traitement classique (y compris à des antibiotiques à action générale).

Psoriasis en plaques

- Traiter les adultes atteints de psoriasis en plaques chronique modéré ou grave qui sont candidats à un traitement à action générale. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré, AMGEVITA devrait être administré seulement après que la photothérapie s'est révélée inefficace ou inappropriée.

Uvéite chez l'adulte

- Traiter l'uvéite non infectieuse (uvéite intermédiaire, uvéite postérieure et panuvéite) chez les adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à une corticothérapie ou comme traitement d'épargne des corticostéroïdes chez les patients corticodépendants.

Uvéite chez l'enfant

- Traiter l'uvéite antérieure non infectieuse chronique chez les enfants âgés de 2 ans et plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique ainsi que chez ceux pour lesquels un traitement classique est inapproprié.

1.1 Pédiatrie

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'AJI polyarticulaire, ni chez l'enfant dont le poids est inférieur à 10 kg.

Maladie de Crohn chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées chez l'enfant âgé de 13 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus et atteint de la maladie de Crohn fortement évolutive et/ou qui n'a pas répondu de façon satisfaisante ou qui présente une intolérance à un traitement classique (voir la section 14.1, Études cliniques par indication, Maladie de Crohn chez l'enfant).

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'emploi de l'adalimumab chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée. La posologie de l'adalimumab chez ces patients a été déterminée par modélisation et simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (voir la section 14.1, Études cliniques par indication, Hidradénite suppurée chez l'adolescent).

Uvéite chez l'enfant

L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'uvéite. En outre, il y a très peu de données sur les enfants âgés de 2 ans à moins de 3 ans et atteints d'uvéite.

Colite ulcéreuse chez l'enfant

L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 5 ans atteint de colite ulcéreuse.

1.2 Gériatrie

Les données probantes tirées des études cliniques et de l'utilisation du produit incitent à penser que l'efficacité de l'adalimumab est comparable chez les personnes âgées et les plus jeunes. Un bref exposé à ce sujet est présenté dans la section 7.1.4, Personnes âgées.

2 Contre-indications

- Patients qui présentent une hypersensibilité connue à AMGEVITA (adalimumab), à un ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou à tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section 6, Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- Patients atteints d'infections graves telles que la sepsie, la tuberculose et les infections opportunistes. Voir la section 3, Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la New York Heart Association [NYHA]). Voir la section 7, Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Insuffisance cardiaque congestive.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Lymphome T hépatosplénique

De très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et agressif qui est souvent mortel, ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients traités par l'adalimumab. La plupart de ces patients avaient déjà reçu de l'infliximab et pris de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine (6-MP) en concomitance pour traiter la maladie de Crohn. Le risque de lymphome T hépatosplénique avec l'association d'azathioprine ou de 6-MP et d'AMGEVITA doit être évalué avec soin. Le lien de causalité entre le lymphome T hépatosplénique et l'adalimumab n'est pas clair.

Infections

Des infections graves de nature bactérienne, mycobactérienne, fongique envahissante (histoplasmose, aspergillose et coccidioïdomycose extrapulmonaires ou disséminées), virale ou parasitaire, ou d'autres infections opportunistes ont été signalées chez des patients recevant des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). Des cas de sepsie ainsi que de rares cas de tuberculose, de candidose, de listériose, de légionellose et de pneumocystose ont également été liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. D'autres infections graves se sont produites pendant les essais cliniques, notamment la pneumonie, la pyélonéphrite, l'arthrite septique et la sepsie. Des hospitalisations ou des décès associés à des infections ont été constatés. Bon nombre des infections graves ont touché des patients qui recevaient un traitement immunosuppresseur en concomitance, facteur qui, ajouté à leur maladie sous-jacente, pourrait les avoir prédisposés aux infections.

Il ne faut pas amorcer un traitement par AMGEVITA en présence d'une infection évolutive, y compris une infection chronique ou localisée, jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée. Avant d'entreprendre le traitement par AMGEVITA, il faut peser soigneusement les bienfaits et les risques du traitement pour les patients qui ont été exposés à la tuberculose ou ceux qui ont voyagé dans des régions où il y a un risque élevé de tuberculose ou de mycose endémique (p. ex., l'histoplasmose, la coccidioïdomycose ou la blastomycose) (voir la section 7, Mises en garde et précautions, Infections, Autres infections opportunistes).

Comme c'est le cas avec d'autres inhibiteurs du TNF, les patients doivent être surveillés étroitement avant, pendant et après le traitement par AMGEVITA afin de déceler les infections, y compris la tuberculose.

Il faut effectuer une évaluation diagnostique complète et surveiller étroitement l'état de tout patient chez qui apparaît une nouvelle infection pendant le traitement par AMGEVITA. En présence d'une infection grave ou d'une sepsie, il faut interrompre l'administration d'AMGEVITA et amorcer un traitement par un antibiotique ou un antifongique approprié.

Le médecin qui envisage de prescrire AMGEVITA à un patient qui a des antécédents d'infection récidivante ou qui est atteint d'une affection sous-jacente pouvant le rendre vulnérable aux infections, ou encore à un patient qui a séjourné dans une région où la tuberculose et l'histoplasmose sont endémiques, doit agir avec prudence (voir les sections 7, Mises en garde et précautions, Infections, Tuberculose; et 8.1, Aperçu des effets indésirables, Infections). Avant d'entreprendre le traitement par AMGEVITA, il faut peser soigneusement les bienfaits et les risques du traitement.

Cancers chez l'enfant

Des lymphomes et d'autres cancers, certains mortels, ont été signalés chez des enfants et des adolescents qui avaient reçu des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab (voir la section 7, Mises en garde et précautions, Cancers, Cancers chez les enfants et les jeunes adultes).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

La seringue préremplie AMGEVITA et l'auto-injecteur prérempli ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Voir la section 4.2, Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'AJI polyarticulaire ni chez l'enfant dont le poids est inférieur à 10 kg.

Maladie de Crohn chez l'enfant

Voir la section 4.2, Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Maladie de Crohn chez l'enfant.

La majorité des enfants (102/192) atteints de la maladie de Crohn qui ont participé aux études cliniques étaient âgés de 13 à 17 ans et pesaient 40 kg ou plus.

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Voir la section 4.2, Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent.

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'emploi de l'adalimumab chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée. La posologie de l'adalimumab chez ces patients a été déterminée par modélisation et simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Uvéite chez l'enfant

Voir la section 4.2, Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Uvéite chez l'enfant.

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'uvéite. En outre, il y a très peu de données sur les enfants âgés de 2 ans à moins de 3 ans et atteints d'uvéite.

Colite ulcéreuse chez l'enfant

Voir la section 4.2, Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Colite ulcéreuse chez l'enfant.

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 5 ans atteint de colite ulcéreuse.

Personnes âgées

Les données probantes tirées des études cliniques et de l'utilisation du produit incitent à penser que l'efficacité de l'adalimumab est comparable chez les personnes âgées et les plus jeunes. Par conséquent, aucune modification de la dose d'AMGEVITA n'est requise chez la personne âgée. Un bref exposé à ce sujet est présenté à la section 7.1.4, Personnes âgées.

Sexe

Après correction des données en fonction du poids corporel, aucune différence liée au sexe du patient n'a été constatée en ce qui a trait au comportement pharmacocinétique du produit. Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab s'est révélé comparable chez le volontaire en bonne santé et le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde.

Origine ethnique

L'origine ethnique du sujet ne devrait pas mener à des différences sur le plan de la clairance des immunoglobulines. D'après les données limitées portant sur des sujets qui ne sont pas des personnes blanches, il n'existe aucune différence importante sur le plan pharmacocinétique entre les personnes blanches et les autres. L'origine ethnique du patient n'exige donc aucune adaptation de la posologie.

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée sur la pharmacocinétique du produit en présence d'atteinte hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée.

Insuffisance rénale

Il n'existe aucune donnée sur la pharmacocinétique du produit en présence d'atteinte rénale. Aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée.

États morbides

Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab s'est révélé comparable chez le volontaire en bonne santé et le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (voir la section 10.3, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, États morbides).

Médicaments concomitants

Les patients peuvent continuer à prendre du MTX, des glucocorticoïdes, des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou d'autres ARMM pendant le traitement par AMGEVITA. Certains patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui reçoivent l'adalimumab en monothérapie et dont la réponse au traitement par une dose de 40 mg toutes

les 2 semaines diminue pourraient bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg toutes les semaines.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

AMGEVITA est offert en seringues préremplies contenant 20 mg et 40 mg et en auto-injecteur prérempli SureClick[MD] contenant 40 mg et 80 mg et permettant d'administrer une dose complète de 20 mg, de 40 mg ou de 80 mg.

Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La posologie recommandée d'AMGEVITA chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'AJI polyarticulaire est déterminée en fonction du poids corporel (Tableau 1). AMGEVITA est administré toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée. AMGEVITA peut être utilisé en association avec le MTX ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas le MTX ou si la poursuite du traitement par le MTX n'est pas appropriée.

Tableau 1. Dose d'AMGEVITA chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Poids du patient	Posologie
10 kg à < 30 kg[a]	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 30 kg	40 mg toutes les 2 semaines

[a] Une posologie de 10 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée pour les patients pesant de 10 à moins de 15 kg.

Les données disponibles laissent entendre qu'on obtient habituellement une réponse clinique en moins de 12 semaines de traitement. L'efficacité et l'innocuité chez les patients qui n'ont pas obtenu de réponse après 16 semaines de traitement n'ont pas été établies.

L'emploi d'adalimumab n'est pas pertinent chez l'enfant âgé de moins de 2 ans pour le traitement de l'AJI polyarticulaire.

Maladie de Crohn chez l'enfant

Chez l'enfant atteint de la maladie de Crohn fortement ou modérément évolutive qui n'a pas répondu à un traitement classique, la posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg d'AMGEVITA à la semaine 0 (la dose peut être administrée en 4 injections le même jour ou en 2 injections par jour, 2 jours de suite), puis de 80 mg à la semaine 2 (2 injections de 40 mg le même jour).

La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 20 mg d'AMGEVITA toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4.

Chez les enfants qui présentent une poussée de la maladie ou qui ne répondent pas au traitement, l'augmentation de la dose à 40 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée (voir la section 14.1, Études cliniques par indication, Maladie de Crohn chez l'enfant).

L'emploi de l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant âgé de 13 à 17 ans a été évalué dans le cadre d'études cliniques pouvant durer jusqu'à 1 an.

Il faut réexaminer soigneusement la poursuite du traitement si le patient n'y répond pas au cours des 12 premières semaines.

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Chez l'adolescent atteint d'hidradénite suppurée (âgé de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus), la posologie recommandée est de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0, suivis de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 1, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée.

Chez l'adolescent qui n'a pas répondu de façon satisfaisante au traitement par AMGEVITA administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, une augmentation de la fréquence d'administration à raison de 40 mg toutes les semaines peut être envisagée (voir la section 14.1, Études cliniques par indication, Enfants, Hidradénite suppurée chez l'adolescent).

S'il y a lieu, l'antibiothérapie peut être poursuivie pendant le traitement par AMGEVITA.

Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement au-delà de 12 semaines chez le patient qui ne présente aucune amélioration durant cette période.

Uvéite chez l'enfant

La posologie recommandée d'AMGEVITA en association avec le MTX chez l'enfant âgé de 2 ans et plus atteint d'uvéite antérieure non infectieuse chronique est établie en fonction du poids corporel (Tableau 2). Aucun cas d'administration d'adalimumab sans administration concomitante de MTX chez l'enfant atteint d'uvéite.

Tableau 2. Posologie d'AMGEVITA chez l'enfant atteint d'uvéite

Poids du patient	Posologie
< 30 kg	20 mg toutes les 2 semaines en association avec le MTX
≥ 30 kg	40 mg toutes les 2 semaines en association avec le MTX

Au moment d'instaurer le traitement par AMGEVITA chez des patients âgés de 6 ans et plus, une dose d'attaque facultative peut être administrée une semaine avant de commencer le traitement d'entretien; cette dose est de 40 mg chez les patients de moins de 30 kg et de 80 mg chez ceux de 30 kg et plus. Il n'y a pas de données cliniques sur l'emploi d'une dose d'attaque chez les enfants âgés de moins de 6 ans traités par l'adalimumab.

Il n'y a pas de données sur l'emploi de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite chez l'enfant âgé de moins de 2 ans.

Colite ulcéreuse chez l'enfant

La posologie recommandée d'AMGEVITA chez l'enfant âgé de 5 à 17 ans atteint de colite ulcéreuse est établie en fonction du poids corporel (Tableau 3). AMGEVITA est administré par

injection sous-cutanée. AMGEVITA peut être offert en différentes concentrations et/ou présentations.

Tableau 3. Posologie d'AMGEVITA chez l'enfant atteint de colite ulcéreuse

Poids du patient	Posologie pour le traitement d'induction	Posologie pour le traitement d'entretien à compter de la semaine 4[a]
< 40 kg	• 80 mg à la semaine 0 • 40 mg à la semaine 2	• 40 mg toutes les 2 semaines ou • 20 mg toutes les semaines
≥ 40 kg	• 160 mg à la semaine 0 • 80 mg à la semaine 2	• 80 mg toutes les 2 semaines ou • 40 mg toutes les semaines

[a] Les enfants qui atteignent l'âge de 18 ans durant leur traitement par AMGEVITA doivent continuer de recevoir la dose d'entretien qui leur a été prescrite.

La dose de 160 mg peut être administrée à raison de 4 injections de 40 mg ou de 2 injections de 80 mg. La dose de 80 mg peut être administrée à raison de 2 injections de 40 mg ou de 1 injection de 80 mg. La dose de 40 mg peut être administrée à raison de 2 injections de 20 mg ou de 1 injection de 40 mg.

Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement au-delà de 8 semaines chez le patient qui ne répond pas au traitement durant cette période.

L'emploi de l'adalimumab n'est pas pertinent chez l'enfant âgé de moins de 5 ans pour le traitement de la colite ulcéreuse.

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

Chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée est de 40 mg d'AMGEVITA toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

Rhumatisme psoriasique

Chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique, la posologie recommandée est de 40 mg d'AMGEVITA toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique, les données disponibles laissent entendre qu'une réponse clinique se produit habituellement en 12 semaines. Il faut réexaminer soigneusement la poursuite du traitement si le patient n'y répond pas au cours de cette période.

Spondylarthrite ankylosante

Chez le patient atteint de spondylarthrite ankylosante, la posologie recommandée est de 40 mg d'AMGEVITA administrés toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée. Le traitement par

les glucocorticoïdes, les salicylés, les AINS, les analgésiques ou les ARMM peut être poursuivi pendant le traitement par AMGEVITA.

Maladie de Crohn

Chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn, la posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg d'AMGEVITA à la semaine 0 (la dose peut être administrée en 4 injections sous-cutanées le même jour ou en 2 injections sous-cutanées par jour, 2 jours de suite), puis de 80 mg à la semaine 2.

Chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn, la posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg d'AMGEVITA toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4.

Pendant le traitement par AMGEVITA, il faut optimiser les traitements concomitants (p. ex., corticostéroïde et/ou immunomodulateur).

Chez les patients qui subissent une poussée de la maladie, l'augmentation de la fréquence d'administration peut être envisagée (voir la section 14.1, Études cliniques par indication, Maladie de Crohn).

Certains patients qui n'ont pas répondu au traitement par l'adalimumab à la semaine 4 (période d'induction) pourraient bénéficier de la poursuite du traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. Les données disponibles laissent entendre qu'une réponse clinique se produit habituellement en 4 semaines. Il faut réexaminer soigneusement la poursuite du traitement chez le patient qui n'y répond pas au cours de cette période.

L'emploi de l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn a été évalué dans le cadre d'études cliniques contrôlées pouvant durer jusqu'à 1 an. Dans le cadre des études ouvertes, l'adalimumab a été évalué chez 510 patients sur 1594 pendant 3 ans et chez 118 patients sur 1594 pendant au moins 5 ans.

Colite ulcéreuse

Chez l'adulte atteint de colite ulcéreuse, la posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg d'AMGEVITA à la semaine 0 (la dose peut être administrée en 4 injections sous-cutanées le même jour ou en 2 injections sous-cutanées par jour, 2 jours de suite), puis de 80 mg à la semaine 2. À compter de la semaine 4, la posologie recommandée est de 40 mg toutes les 2 semaines. Le traitement par AMGEVITA ne doit se poursuivre que si le patient a obtenu une réponse au cours des 8 premières semaines de traitement.

Les patients peuvent continuer la prise d'aminosalicylates et/ou de corticostéroïdes pendant le traitement par AMGEVITA. La prise d'azathioprine et de 6-MP peut continuer pendant le traitement par AMGEVITA, si cela est nécessaire (voir la section 3, Encadré sur les mises en garde et précautions importantes).

Durant le traitement d'entretien, la dose de corticostéroïde peut être réduite graduellement conformément aux lignes directrices de pratique clinique.

Hidradénite suppurée

Chez l'adulte atteint d'hidradénite suppurée, la dose initiale d'AMGEVITA recommandée est de 160 mg à la semaine 0, suivie de 80 mg 2 semaines plus tard, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La première dose de 160 mg peut être administrée en une journée (4 injections de 40 mg) ou être divisée et administrée en 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg). La deuxième dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, en 2 injections de 40 mg données le même jour.

Chez l'adulte atteint d'hidradénite suppurée, la posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg d'AMGEVITA toutes les semaines, à compter de 4 semaines après la dose initiale.

S'il y a lieu, l'antibiothérapie peut être poursuivie pendant le traitement par AMGEVITA.

Il faut reconsidérer la poursuite du traitement au-delà de 12 semaines chez le patient qui ne répond pas au traitement au cours de cette période.

Psoriasis en plaques

Chez l'adulte atteint de psoriasis, la posologie recommandée d'AMGEVITA est une dose initiale de 80 mg par voie sous-cutanée, suivie d'une dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée à partir de la semaine qui suit l'administration de la dose initiale.

Il faut réexaminer soigneusement la poursuite du traitement au-delà de 16 semaines chez le patient qui n'a pas répondu au traitement au cours de cette période.

Uvéite

Chez l'adulte atteint d'uvéite non infectieuse, la posologie recommandée d'AMGEVITA est une dose initiale de 80 mg administrée par voie sous-cutanée (2 injections de 40 mg), suivie d'une dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée, 1 semaine après l'administration de la dose initiale.

Le traitement par AMGEVITA peut être amorcé en association avec des corticostéroïdes et/ou d'autres agents immunomodulateurs non biologiques. La dose de corticostéroïde peut être réduite graduellement conformément à la pratique clinique courante, à compter de 2 semaines après le début du traitement par AMGEVITA. On dispose de peu de données sur l'instauration d'un traitement par l'adalimumab en monothérapie.

Il est recommandé d'évaluer annuellement les bienfaits et les risques de la poursuite du traitement pendant une longue période.

4.4 Administration

AMGEVITA doit être employé dans un contexte d'encadrement et de suivi par un médecin. Le patient peut s'injecter lui-même AMGEVITA, ou une personne soignante peut faire l'injection du produit au moyen de l'auto-injecteur prérempli SureClick[MD] ou de la seringue préremplie AMGEVITA, si le médecin du patient juge cette démarche appropriée et qu'il assure un suivi, au besoin, après l'enseignement de la bonne technique d'injection sous-cutanée au patient.

AMGEVITA peut être laissé à la température ambiante durant environ 15 à 30 minutes avant l'injection. En attendant que le produit atteigne la température ambiante, il ne faut pas retirer le

capuchon de l'aiguille ou de l'auto-injecteur. La solution contenue dans l'auto-injecteur SureClick[MD] ou la seringue préremplie AMGEVITA doit être examinée avec soin pour détecter la présence de particules ou un changement de couleur avant de procéder à l'injection sous-cutanée. Le produit ne doit pas être utilisé s'il contient des particules ou a changé de couleur. AMGEVITA ne contient aucun agent de conservation; par conséquent, toute portion de médicament non utilisée qui se trouve encore dans la seringue doit être jetée.

REMARQUE : Le capuchon de l'aiguille de l'auto-injecteur prérempli ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Il faut dire aux patients qui utilisent une seringue préremplie ou un auto-injecteur prérempli SureClick[MD] AMGEVITA de s'injecter toute la quantité de médicament contenue dans la seringue ou l'auto-injecteur, conformément aux instructions précisées dans le mode d'emploi (voir PARTIE III : Comment faut-il prendre AMGEVITA?).

Les injections doivent être faites à des points différents de la cuisse ou de l'abdomen. Il faut faire une rotation des points d'injection et éviter d'injecter le médicament à un endroit où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'une ecchymose.

4.5 Dose oubliée

Il faut dire au patient qui oublie une dose d'AMGEVITA de s'injecter la dose dès qu'il s'aperçoit de son oubli, puis de s'injecter la prochaine dose suivant l'horaire d'administration habituel.

5 Surdose

La dose maximale tolérée d'AMGEVITA chez l'humain n'a pas été établie. Des doses multiples ayant atteint 10 mg/kg ont été administrées à des participants aux études cliniques sur l'adalimumab sans causer de manifestations de toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'état du patient afin de déceler tout signe ou symptôme d'effet indésirable ou d'événement indésirable, et d'entreprendre immédiatement le traitement approprié des symptômes.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou appelez au numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 4. Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Seringue préremplie à usage unique 20 mg/0,4 mL (50 mg/mL)[a] 40 mg/0,8 mL (50 mg/mL)	Acide acétique glacial à 10 mM, eau pour injection, hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, polysorbate 80 à 0,10 % (p/v) et saccharose à 9,0 % (p/v)
Injection sous-cutanée	Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD] 40 mg/0,8 mL (50 mg/mL)	Acide acétique glacial à 10 mM, eau pour injection, hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, polysorbate 80 à 0,10 % (p/v) et saccharose à 9,0 % (p/v)
Injection sous-cutanée	Seringue préremplie à usage unique 20 mg/0,2 mL (100 mg/mL)[a] 40 mg/0,4 mL (100 mg/mL) 80 mg/0,8mL (100 mg/mL)	Acide L-lactique, eau pour injection, hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, polysorbate 80 et saccharose
Injection sous-cutanée	Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD] 40 mg/0,4 mL (100 mg/mL) 80 mg/0,8 mL (100 mg/mL)	Acide L-lactique, eau pour injection, hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, polysorbate 80 et saccharose

[a] Les formes pharmaceutiques à 20 mg/0,4 mL et à 20 mg/0,2 mL ne doivent être utilisées que chez les enfants.

Toutes les formes pharmaceutiques ne sont pas nécessairement offertes au Canada.

Seringue préremplie à usage unique

Chaque seringue préremplie à usage unique contient 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'adalimumab dans une solution stérile sans agent de conservation. La seringue préremplie est une seringue de verre de 1 mL à laquelle est fixée une aiguille de calibre 29 de 13 mm (½ po) de longueur.

Les seringues préremplies à usage unique AMGEVITA sont offertes en concentrations de 20 mg dans 0,4 mL (50 mg/mL), de 40 mg dans 0,8 mL (50 mg/mL), de 20 mg dans 0,2 mL (100 mg/mL), de 40 mg dans 0,4 mL (100 mg/mL) et de 80 mg dans 0,8 mL (100 mg/mL).

Les seringues préremplies à usage unique AMGEVITA de 20 mg dans 0,4 mL (50 mg/mL) et de 20 mg dans 0,2 mL (100 mg/mL) sont offertes dans un emballage simple qui contient une seule seringue. Les seringues préremplies à usage unique AMGEVITA de 40 mg dans 0,8 mL (50 mg/mL), de 40 mg dans 0,4 mL (100 mg/mL) et de 80 mg dans 0,8 mL (100 mg/mL) sont offertes soit dans un emballage simple qui contient une seule seringue, soit dans un emballage double qui contient 2 seringues. La seringue préremplie AMGEVITA ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD]

Chaque auto-injecteur prérempli à usage unique contient 40 mg ou 80 mg d'adalimumab dans une solution stérile sans agent de conservation. L'auto-injecteur est composé d'une seringue de verre de 1 mL préremplie à laquelle est fixée une aiguille de calibre 27 de 13 mm (½ po) de longueur.

Les auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick[MD] contiennent 40 mg d'AMGEVITA dans 0,8 mL (50 mg/mL), 40 mg d'AMGEVITA dans 0,4 mL (100 mg/mL) ou 80 mg d'AMGEVITA dans 0,8 mL (100 mg/mL).

Les auto-injecteurs préremplis à usage unique SureClick[MD] sont offerts soit dans un emballage simple qui contient un seul auto-injecteur, soit dans un emballage double qui contient 2 auto-injecteurs. L'auto-injecteur prérempli SureClick[MD] AMGEVITA ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Description

AMGEVITA est un anticorps monoclonal humain recombinant de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui a une forte affinité et une grande spécificité pour le facteur de nécrose tumorale soluble (TNF-alpha) auquel il se lie, mais pas pour la lymphotoxine (TNF-bêta). AMGEVITA est produit par la technologie de recombinaison de l'ADN dans un système d'expression de cellules de mammifères. Il est constitué de 2 chaînes lourdes d'immunoglobulines de la sous-classe G1 (IgG1) et de 2 chaînes légères de type kappa humaines qui sont liées de manière covalente par des ponts disulfures. Il est formé de 1330 acides aminés et a une masse moléculaire d'environ 148 kilodaltons.

7 Mises en garde et précautions

Veuillez voir la section 3, Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Généralités

Administration concomitante d'ARMM biologiques ou d'inhibiteurs du TNF

Des infections graves se sont produites pendant les études cliniques, lors de l'emploi concomitant d'anakinra (un antagoniste de l'interleukine 1) et d'un autre inhibiteur du TNF, l'étanercept, sans aucun bienfait supplémentaire comparativement à l'étanercept employé seul. Étant donné la nature des événements indésirables observés avec ce traitement associant l'étanercept et l'anakinra, des effets toxiques semblables peuvent survenir avec l'emploi concomitant d'anakinra et d'autres inhibiteurs du TNF. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'employer AMGEVITA en association avec l'anakinra (voir la section 9.4, Interactions médicament-médicament).

L'emploi concomitant d'AMGEVITA et d'un autre ARMM biologique (p. ex., l'anakinra et l'abatacept) ou d'un autre inhibiteur du TNF n'est pas recommandé en raison du risque accru d'infections et d'interactions pharmacologiques éventuelles (voir la section 9.4, Interactions médicament-médicament).

Remplacement d'un ARMM biologique par un autre

Si le patient passe d'un médicament biologique à un autre, il faut continuer à surveiller son état pour détecter les signes d'infection.

Intervention chirurgicale

Il existe peu de données sur l'innocuité du produit chez les patients traités par l'adalimumab qui subissent une intervention chirurgicale. La demi-vie prolongée de l'adalimumab doit être prise en considération dans la planification d'une intervention chirurgicale. Il faut exercer un suivi étroit des patients qui doivent subir une telle intervention pendant le traitement par AMGEVITA afin de déceler toute infection éventuelle, et les mesures appropriées doivent être prises, le cas échéant. Il y a peu de données sur l'innocuité du produit chez les patients qui subissent une arthroplastie pendant le traitement par l'adalimumab.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude de longue durée menée chez l'animal n'a porté sur le pouvoir cancérogène de l'adalimumab ou ses effets sur la fertilité. Pendant le test du micronoyau réalisé *in vivo* chez la souris et le test d'Ames réalisé sur *Salmonella* et *Escherichia coli*, aucun effet clastogène ni mutagène, respectivement, n'a été observé (voir la section 16, Toxicologie non clinique).

Appareil cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque congestive

De nouveaux cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et des cas d'aggravation de l'ICC ont été signalés à la suite de l'administration d'inhibiteurs du TNF. Des cas d'aggravation de l'ICC à la suite de l'administration d'adalimumab ont également été observés. L'adalimumab n'a fait l'objet d'aucune étude systématique chez les patients souffrant d'ICC; en revanche, dans le cadre d'études cliniques portant sur un autre inhibiteur du TNF, un taux supérieur d'événements indésirables graves liés à l'ICC a été constaté. Les médecins doivent donc user de prudence lorsqu'ils prescrivent AMGEVITA à des patients atteints d'insuffisance cardiaque et effectuer un suivi rigoureux de ces patients. AMGEVITA est contre-indiqué en présence d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (voir la section 2, Contre-indications).

Appareil digestif

Obstruction de l'intestin grêle

L'échec du traitement de la maladie de Crohn peut indiquer la présence d'une sténose fibreuse fixe pouvant nécessiter une intervention chirurgicale. Les données disponibles laissent entendre que l'adalimumab n'entraîne pas l'apparition ni l'aggravation d'une sténose.

Événements hématologiques

De rares cas de pancytopénie, notamment d'anémie aplasique, ont été liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF. Par ailleurs, de rares événements indésirables hématologiques, notamment une cytopénie cliniquement importante (p. ex., thrombocytopénie, leucopénie), ont été signalés lors de l'emploi de l'adalimumab. Le lien de causalité entre ces effets et

l'adalimumab n'a pas été établi. Il faut conseiller à tous les patients qui prennent AMGEVITA de consulter un médecin dès l'apparition de tout signe ou symptôme évocateur d'une dyscrasie sanguine (p. ex., fièvre persistante, ecchymoses, saignement, pâleur). Il faut envisager de mettre fin au traitement par AMGEVITA chez les patients qui présentent des anomalies hématologiques importantes confirmées.

Réactions d'hypersensibilité

Environ 1 % des participants aux études cliniques qui ont reçu de l'adalimumab ont eu des réactions allergiques (p. ex., éruption cutanée allergique, réaction anaphylactoïde, réaction fixe d'origine médicamenteuse, réaction médicamenteuse non spécifiée, urticaire) (voir la section 8, Effets indésirables). Des réactions allergiques graves, dont l'anaphylaxie, ont été signalées à la suite de l'administration d'adalimumab. Si une réaction anaphylactique ou une autre réaction allergique grave survient, il faut interrompre l'administration d'AMGEVITA immédiatement et entreprendre le traitement qui s'impose.

Système immunitaire

Auto-immunité

Le traitement par l'adalimumab peut entraîner la formation d'autoanticorps et, rarement, l'apparition d'un syndrome pseudolupique. Si des symptômes évocateurs d'un tel syndrome apparaissent au cours du traitement par AMGEVITA, il faut interrompre ce dernier (voir la section 8.1, Aperçu des effets indésirables, Autoanticorps).

Immunosuppression

Il se peut que les inhibiteurs du TNF, y compris AMGEVITA, altèrent les moyens de défense de l'hôte contre les infections et les cancers, car le TNF est un médiateur de l'inflammation et un modulateur de l'immunité cellulaire. Une étude portant sur le traitement par l'adalimumab chez 64 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'a mis en évidence aucun signe de dépression de l'hypersensibilité retardée, de baisse des taux d'immunoglobulines ni d'altération du nombre de lymphocytes effecteurs T et B, de cellules tueuses naturelles, de monocytes, de macrophages ou de granulocytes neutrophiles. Les effets du traitement par l'adalimumab sur l'apparition et l'évolution des tumeurs cancéreuses, de même que sur les infections évolutives ou chroniques n'ont pas été pleinement élucidés (voir les sections 7, Mises en garde et précautions, Infections et Cancers ainsi que 8.1, Aperçu des effets indésirables, Infections et Cancers).

Immunisation

Une étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et menée à double insu auprès de 226 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par l'adalimumab a permis d'évaluer la production d'anticorps à la suite de l'administration concomitante des vaccins antipneumococcique et antigrippal. Des titres d'anticorps protecteurs contre les antigènes pneumococciques ont été atteints chez 86 % des patients du groupe adalimumab, comparativement à 82 % du groupe placebo. Chez un total de 37 % des patients traités par l'adalimumab et de 40 % de ceux ayant reçu le placebo, les titres d'anticorps dirigés contre au moins 3 des 5 antigènes pneumococciques ont au moins doublé. Dans cette même étude, 98 % des patients du groupe adalimumab et 95 % des patients du groupe placebo ont obtenu des titres d'anticorps protecteurs contre les antigènes du virus grippal. Chez un total de 52 % des

patients traités par l'adalimumab et de 63 % de ceux ayant reçu le placebo, les titres d'anticorps dirigés contre au moins 2 des 3 antigènes du virus grippal ont au moins quadruplé.

Avant d'amorcer le traitement par AMGEVITA, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants, conformément aux lignes directrices d'immunisation en cours.

Les patients qui prennent AMGEVITA peuvent recevoir des vaccins pendant ce traitement, à l'exception des vaccins vivants. Il n'existe aucune donnée sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants chez les patients traités par l'adalimumab.

L'administration de vaccins vivants à des nourrissons exposés à AMGEVITA *in utero* n'est pas recommandée dans les 5 mois qui suivent la dernière injection d'AMGEVITA à la mère pendant la grossesse (voir la section 7.1.1, Grossesse).

Infections

Tuberculose

Des cas de réactivation d'une tuberculose et des nouveaux cas de tuberculose ont été signalés chez des patients qui recevaient de l'adalimumab. Il s'agissait notamment de tuberculose pulmonaire et de tuberculose extrapulmonaire (c.-à-d. disséminée). Il est nécessaire de dépister la tuberculose évolutive et la tuberculose non évolutive (« latente ») au moyen d'un test cutané à la tuberculine avant, pendant et après le traitement par AMGEVITA. Le traitement de la tuberculose latente doit être amorcé avant d'entreprendre le traitement par AMGEVITA. Lorsque le test cutané à la tuberculine effectué pour le dépistage de la tuberculose latente révèle une induration de diamètre égal ou supérieur à 5 mm, le résultat doit être considéré comme positif, même si le patient a reçu un vaccin BCG (bacille de Calmette-Guérin).

Si une tuberculose évolutive est diagnostiquée, il ne faut pas amorcer le traitement par AMGEVITA.

Il faut envisager la possibilité d'une tuberculose latente non décelée, particulièrement chez les personnes qui immigrent de pays où la prévalence de la tuberculose est élevée ou qui y ont voyagé, ou encore celles qui ont été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose évolutive. En présence d'une infection latente confirmée, il faut entreprendre un traitement antituberculeux prophylactique approprié, conformément aux Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse et aux recommandations des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis avant d'amorcer un traitement par AMGEVITA. Il faut également envisager un traitement antituberculeux prophylactique avant de commencer le traitement par AMGEVITA chez les patients qui présentent de nombreux ou d'importants facteurs de risque de tuberculose, malgré un résultat négatif au test de dépistage de la tuberculose, et chez les patients qui ont des antécédents de tuberculose latente ou évolutive et pour lesquels l'administration d'un traitement approprié ne peut être confirmée. La décision d'amorcer ou non un traitement antituberculeux chez ces patients ne doit être prise qu'après avoir évalué à la fois le risque de tuberculose latente et les risques du traitement antituberculeux. Au besoin, il faudra consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose.

Malgré le traitement antituberculeux prophylactique, des cas de réactivation de la tuberculose ont été signalés chez des patients traités par l'adalimumab. De plus, une tuberculose évolutive est apparue chez des patients qui recevaient de l'adalimumab et avaient obtenu un résultat

négatif au test de dépistage de la tuberculose latente et chez certains patients dont la tuberculose évolutive avait été traitée avec succès, mais est réapparue en cours de traitement par un anti-TNF.

Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes évocateurs d'une tuberculose évolutive chez les patients qui prennent AMGEVITA, plus particulièrement parce que les tests de dépistage de la tuberculose latente peuvent produire des résultats faussement négatifs. Le risque de faux négatifs au test cutané à la tuberculine doit être envisagé, en particulier chez les patients gravement malades ou immunodéprimés. Il faut dire au patient de consulter un médecin s'il remarque l'apparition de signes ou de symptômes évocateurs de la tuberculose (p. ex., toux persistante, fonte musculaire ou perte de poids, fièvre légère, apathie) pendant ou après le traitement par AMGEVITA; en outre, les médecins doivent surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme évocateur d'une tuberculose évolutive, même chez les patients ayant obtenu un résultat négatif au test cutané de dépistage de la tuberculose.

Autres infections opportunistes

Des infections opportunistes, dont des infections fongiques envahissantes, ont été signalées chez des patients qui recevaient de l'adalimumab. Ces infections ne sont pas nécessairement reconnues chez les patients qui prennent un inhibiteur du TNF, ce qui a entraîné des retards dans l'administration d'un traitement approprié et, dans certains cas, la mort.

Les patients qui prennent un inhibiteur du TNF sont plus vulnérables aux infections fongiques graves telles que l'histoplasmose, la coccidioïdomycose, la blastomycose, l'aspergillose, la candidose et d'autres infections opportunistes. Les patients qui présentent une fièvre, un malaise, une perte de poids, des sueurs, une toux, une dyspnée et/ou des infiltrats pulmonaires ou toute autre affection générale grave, avec ou sans état de choc concomitant, doivent consulter rapidement un médecin pour subir une évaluation diagnostique.

Chez les patients qui séjournent ou qui voyagent dans des régions où les mycoses sont endémiques, il faut soupçonner une infection fongique envahissante en cas d'apparition de signes et de symptômes possibles d'une infection fongique généralisée. Les patients sont à risque d'histoplasmose et d'autres infections fongiques envahissantes et, par conséquent, les cliniciens doivent envisager de recourir à un traitement antifongique empirique jusqu'à ce que le ou les agents pathogènes aient été isolés. Les résultats des tests de détection de l'antigène ou des anticorps antihistoplasmose peuvent être négatifs chez certains patients dont l'infection est évolutive. Dans la mesure du possible, la décision d'administrer un traitement antifongique empirique à ces patients doit être prise après avoir consulté un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques envahissantes, et elle doit tenir compte à la fois du risque d'infection fongique grave et des risques du traitement antifongique. Il est également recommandé d'interrompre le traitement par un inhibiteur du TNF chez les patients atteints d'une infection fongique grave jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée.

Réactivation du virus de l'hépatite B

De très rares cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été associés au traitement par un inhibiteur du TNF. L'infection par le VHB cliniquement évolutive est survenue à la suite d'une période de latence de 3 à 20 mois après le début du traitement. Dans la plupart des cas, les patients prenaient également un autre immunosuppresseur, dont le MTX, l'azathioprine et/ou un corticostéroïde. Par conséquent, il est difficile d'établir un lien de causalité direct avec les inhibiteurs du TNF, étant donné que ces autres médicaments constituent des facteurs de

confusion. Chez les patients dont l'issue était connue, l'état de la plupart d'entre eux s'est amélioré après un traitement antiviral et/ou l'arrêt du traitement par l'inhibiteur du TNF. Cependant, des décès sont également survenus parmi les cas signalés. Les patients exposés à un risque d'infection par le VHB doivent subir des analyses pour détecter une infection antérieure par le VHB avant le début d'un traitement par un inhibiteur du TNF. Les personnes reconnues comme des porteurs chroniques du VHB (antigène de surface positif) devraient faire l'objet d'une surveillance des signes et des symptômes de l'infection évolutive tout au long du traitement et plusieurs mois après sa fin. La réactivation du VHB n'est pas causée uniquement par les inhibiteurs du TNF-alpha; elle a également été signalée avec l'emploi d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Cancers

Au cours des périodes contrôlées des études cliniques sur certains inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab, les cancers ont été plus nombreux chez les patients qui recevaient ces inhibiteurs du TNF, comparativement à ceux du groupe témoin.

Pendant les périodes contrôlées et les périodes non contrôlées ouvertes des études cliniques sur l'adalimumab, les cancers observés le plus fréquemment, à part les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, étaient les cancers du sein, du côlon, de la prostate et des poumons ainsi que le mélanome.

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de cas de leucémie aiguë et chronique liés à l'utilisation d'inhibiteurs du TNF pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et dans d'autres indications. En fait, le risque de leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pourrait atteindre le double de celui observé dans la population générale, même en l'absence de traitement par un inhibiteur du TNF.

Cancers chez les enfants et les jeunes adultes

Des cancers, parfois mortels, ont été signalés chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes qui recevaient des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. Environ la moitié de ces cancers étaient des lymphomes, notamment des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Dans les autres cas, il s'agissait de divers cancers, notamment de cancers rares habituellement liés à l'immunosuppression ainsi que de cancers inhabituels chez les enfants et les adolescents. Les cancers sont survenus de 1 à 84 mois suivant le début du traitement (période médiane de 30 mois). La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs en concomitance. Ces cas ont été signalés après la commercialisation du produit et proviennent de sources diverses, y compris de registres et de rapports spontanés.

Des cas de lymphome T hépatosplénique, un type rare de lymphome à lymphocytes T, ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients qui recevaient des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. Ces cancers étaient très agressifs et ont causé la mort. La plupart sont survenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse; la majorité d'entre eux étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Presque tous ces patients avaient déjà pris des immunosuppresseurs, soit de l'azathioprine ou de la 6-MP, en concomitance avec un inhibiteur du TNF au moment du diagnostic ou avant. Il n'est pas clair si la survenue du lymphome T hépatosplénique est liée à l'emploi d'un inhibiteur du TNF seul ou d'un inhibiteur du TNF en association avec l'un ou l'autre de ces immunosuppresseurs. Le risque de lymphome T hépatosplénique avec l'association d'azathioprine ou de 6-MP et d'AMGEVITA doit être évalué avec soin.

Aucun cancer n'a été observé chez les enfants atteints de la maladie de Crohn traités par l'adalimumab (n = 102) pendant 52 semaines dans le cadre d'une étude clinique.

Aucun cancer n'a été observé chez les enfants âgés de 3 à 17 ans atteints d'uvéite antérieure non infectieuse chronique associée à une AJI idiopathique évolutive qui ont été traités par l'adalimumab (n = 90 patients répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 pour recevoir l'adalimumab ou un placebo) pendant une période allant jusqu'à 18 mois dans le cadre d'une étude clinique.

Aucun cancer n'a été observé chez les 93 enfants exposés à l'adalimumab pendant une période maximale de 52 semaines durant une étude menée chez des enfants atteints de colite ulcéreuse.

Des cancers sont survenus pendant le traitement chez 2 des 480 patients atteints de colite ulcéreuse qui ont été traités par l'adalimumab durant la période contrôlée à double insu de 2 études cliniques (durée du traitement variant de 0 à 52 semaines). Il s'agissait de 1 cas de carcinome épidermoïde et de 1 cas de cancer de l'estomac. Ce dernier a été considéré comme grave et le patient a été retiré de l'étude.

Les données actuelles ne permettent pas de savoir si le traitement par l'adalimumab influe sur le risque d'apparition de dysplasie ou de cancer du côlon. Tous les patients atteints de colite ulcéreuse qui ont un risque de dysplasie ou de cancer du côlon (p. ex., ceux chez qui la colite ulcéreuse est établie de longue date ou qui présentent une cholangite sclérosante primitive) ou qui ont des antécédents de dysplasie ou de cancer du côlon doivent subir des tests de dépistage de la dysplasie périodiquement avant d'amorcer le traitement et tout au long de la maladie. Ces examens doivent comprendre une coloscopie et des biopsies, selon les recommandations locales.

Lymphome

Au cours des périodes contrôlées des études cliniques sur tous les inhibiteurs du TNF, les lymphomes ont été plus nombreux chez les patients qui ont reçu les inhibiteurs du TNF que chez ceux du groupe témoin.

Cependant, durant le traitement par l'adalimumab, les lymphomes étaient rares et la période de suivi des patients qui recevaient un placebo était plus courte que celle des patients qui recevaient un inhibiteur du TNF. La taille du groupe témoin et la durée limitée des périodes contrôlées des études ne permettent pas de tirer de conclusions définitives. De plus, le fait que le risque naturel de lymphome soit accru chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dont la maladie inflammatoire est installée de longue date et est fortement évolutive rend plus difficile l'estimation du risque.

En groupant les résultats des périodes contrôlées et des périodes non contrôlées ouvertes des 23 études cliniques menés chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéite (durée médiane d'environ 2,4 ans), comportant 8764 patients et 27 196 années-patients de traitement, le taux de lymphome observé (intervalle de confiance [IC] à 95 %) est de 1,2 (0,9 - 1,7) par 1000 années-patients. Ce taux est environ le triple du taux prévu dans la population générale.

Dans les périodes contrôlées et ouvertes de 14 études sur l'adalimumab, le rapport d'incidence standardisé (SIR) global de cancers était de 0,99 (IC à 95 % : 0,81 - 1,20). Étant donné les connaissances actuelles en la matière, le risque d'apparition d'un lymphome ou d'autres cancers ne peut être exclu chez les patients traités par un inhibiteur du TNF.

Aucune étude n'a été menée chez des patients qui ont des antécédents de cancer ou qui ont continué à prendre l'adalimumab alors qu'un cancer est apparu pendant le traitement. Des précautions additionnelles s'imposent lorsqu'un traitement par AMGEVITA est envisagé chez ces patients.

Cancers autres qu'un lymphome

Au cours des périodes contrôlées des 21 études sur l'adalimumab menés chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéite, le taux des cancers autres que le lymphome et les cancers de la peau non mélaniques a été de 6,9 (IC à 95 % : 4,4 - 10,6) par 1000 années-patients chez 5196 patients traités par l'adalimumab, comparativement à 6,4 (3,5 - 11,9) par 1000 années-patients chez 3347 patients du groupe témoin (durée médiane du traitement : 4,0 mois pour les patients recevant l'adalimumab et 3,9 mois pour ceux du groupe témoin).

Durant les périodes contrôlées des 21 études sur l'adalimumab menées chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéite, le taux des cancers de la peau non mélaniques a été de 8,9 (IC à 95 % : 6,1 - 13,1) par 1000 années-patients dans le groupe adalimumab, comparativement à 3,2 (1,3 - 7,7) par 1000 années-patients dans le groupe témoin. Parmi ces cancers de la peau, le taux des carcinomes épidermoïdes était de 2,7 (IC à 95 % : 1,4 - 5,5) par 1000 années-patients dans le groupe adalimumab et de 0,6 (0,1 - 4,6) par 1000 années-patients dans le groupe témoin. Enfin, le taux de lymphome était de 0,7 (IC à 95 % : 0,2 - 2,7) par 1000 années-patients dans le groupe adalimumab, comparativement à 0,6 (0,1 - 4,6) par 1000 années-patients dans le groupe témoin.

Le taux des cancers autres que le lymphome et les cancers de la peau non mélaniques était d'environ 8,5 (IC à 95 % : 7,4 - 9,7) par 1000 années-patients durant la période contrôlée des études cliniques et au cours des études de prolongation ouvertes menées à terme ou toujours en cours. Le taux des cancers de la peau non mélaniques était d'environ 9,6 (IC à 95 % : 8,5 - 10,9) par 1000 années-patients, et le taux de lymphome était d'environ 1,3 (IC à 95 % : 0,9 - 1,8) par 1000 années-patients. Ces études, d'une durée médiane d'environ 3,3 ans, ont porté sur 6276 patients adultes qui ont reçu de l'adalimumab pendant au moins 1 an ou qui ont présenté un cancer dans l'année suivant le début de leur traitement, ce qui représente plus de 26 044 années-patients de traitement.

Tous les patients, et plus particulièrement ceux atteints de psoriasis qui ont déjà reçu un traitement immunosuppresseur intensif ou un traitement associant le psoralène et une photothérapie par rayons ultraviolets (PUVA), doivent être examinés pour déceler la présence d'un cancer de la peau non mélanique avant et pendant le traitement par AMGEVITA.

Surveillance et examens de laboratoire

Il n'existe aucune interaction connue entre l'adalimumab et les examens de laboratoire.

Système nerveux

L'emploi d'inhibiteurs du TNF, y compris de l'adalimumab, a été lié dans de rares cas à l'apparition ou à l'exacerbation de symptômes cliniques et/ou de signes radiographiques d'affections démyélinisantes (dont la sclérose en plaques et la névrite optique) ainsi que de maladies démyélinisantes périphériques (dont le syndrome de Guillain-Barré). Le médecin qui envisage de prescrire AMGEVITA à un patient atteint d'une affection démyélinisante du système nerveux central (SNC) préexistante ou de survenue récente doit agir avec prudence. Il faut envisager l'abandon du traitement par AMGEVITA si n'importe laquelle de ces affections se manifeste.

Il y a un lien connu entre l'uvéite intermédiaire et les affections démyélinisantes du SNC. Il faut procéder à une évaluation neurologique chez les patients atteints d'une uvéite intermédiaire non infectieuse avant d'entreprendre le traitement par AMGEVITA afin de déceler d'éventuelles affections démyélinisantes du SNC préexistantes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'exposition au produit pendant la grossesse dans le cadre d'études cliniques est très restreinte et se limite à quelques cas individuels.

Dans le cadre d'une étude portant sur la toxicité du produit et le développement embryo-fœtal pendant la période périnatale, des macaques de Buffon ont reçu de l'adalimumab jusqu'à concurrence de 100 mg/kg (soit 266 fois l'aire sous la courbe [ASC] chez l'humain ayant reçu 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée 1 fois par semaine avec du MTX, ou 373 fois l'ASC chez l'humain ayant reçu 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée sans MTX); aucun effet nocif attribuable à l'adalimumab n'a été observé chez les fœtus. Toutefois, aucune étude contrôlée bien conçue n'a été menée chez la femme enceinte. Comme les résultats des études sur la reproduction et le développement embryo-fœtal menées chez l'animal ne permettent pas toujours de se prononcer sur l'effet du traitement chez l'humain, il ne faut administrer AMGEVITA à la femme enceinte qu'en cas de nécessité manifeste.

Dans une étude de registre prospective sur une cohorte de patientes exposées durant la grossesse menée par l'OTIS (Organization of Teratology Information Specialists/MotherToBaby) aux États-Unis et au Canada entre 2004 et 2016, le risque d'accoucher d'un enfant né vivant qui présente une anomalie congénitale majeure dans le groupe de femmes traitées par l'adalimumab durant au moins le premier trimestre (69 femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et 152 femmes atteintes de la maladie de Crohn) a été comparé à ce même risque dans le groupe de femmes non traitées par l'adalimumab durant la grossesse (74 femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et 32 femmes atteintes de la maladie de Crohn). Le pourcentage d'enfants nés vivants qui présentaient une anomalie congénitale majeure était de 10 % dans le groupe de femmes traitées par l'adalimumab (8,7 % pour les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et 10,5 % pour celles atteintes de la maladie de Crohn) et de 7,5 % dans le groupe de femmes non traitées par l'adalimumab (6,8 % pour les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et 9,4 % pour celles atteintes de la maladie de Crohn).

Aucune tendance à l'égard des anomalies congénitales majeures n'a été observée. Cette étude ne peut permettre d'établir avec certitude s'il y a un lien entre l'adalimumab et le risque d'anomalies congénitales majeures en raison des limites méthodologiques liées au registre, entre autres la taille modeste de l'échantillon, la nature volontaire de la participation et le plan de l'étude sans répartition aléatoire.

L'adalimumab pourrait traverser la barrière placentaire et se retrouver dans la circulation sanguine de nouveau-nés de femmes traitées par AMGEVITA pendant la grossesse. Par conséquent, le risque d'infection pourrait être accru chez ces nourrissons. L'administration de vaccins vivants à des nourrissons exposés à l'adalimumab *in utero* n'est pas recommandée dans les 5 mois qui suivent la dernière injection d'AMGEVITA à la mère pendant la grossesse.

Travail et accouchement

AMGEVITA n'a aucun effet connu sur le travail et l'accouchement.

7.1.2 Allaitement

Le peu de renseignements tirés de rapports de cas que l'on trouve dans la littérature scientifique publiée indique que l'adalimumab est excrété dans le lait maternel à des concentrations représentant de 0,1 à 1 % de la concentration sérique chez la mère. Les données publiées laissent entendre que l'exposition générale à l'adalimumab devrait être faible chez un enfant allaité, l'adalimumab étant une grosse molécule qui est dégradée dans le tractus gastro-intestinal. Toutefois, on ne connaît pas les effets de l'exposition locale dans le tractus gastro-intestinal. Il faut prendre en considération les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson ainsi que le besoin clinique du traitement de la mère par l'adalimumab et tout effet indésirable possible du médicament ou de l'affection sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

7.1.3 Enfants et adolescents

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab ont été étudiées chez des enfants âgés de 4 à 17 ans (n = 171) et de 2 à 4 ans (n = 32). Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence entre ces 2 groupes d'âge quant à l'efficacité et à l'innocuité. L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'AJI polyarticulaire ni chez l'enfant dont le poids est inférieur à 10 kg.

Maladie de Crohn chez l'enfant

La majorité des enfants (102/192) atteints de la maladie de Crohn qui ont participé aux études cliniques étaient âgés de 13 à 17 ans et pesaient 40 kg ou plus.

Uvéite chez l'enfant

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab ont été étudiées chez des enfants atteints d'uvéite âgés de 2 à 17 ans (n = 90 patients répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 pour recevoir l'adalimumab ou un placebo). Il y a très peu de données sur les enfants âgés de 2 ans

à moins de 3 ans et atteints d'uvéite. Les effets secondaires graves ont été plus fréquents chez les enfants âgés de 4 ans et moins.

Colite ulcéreuse chez l'enfant

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab ont été étudiées chez des enfants atteints de colite ulcéreuse âgés de 5 à 17 ans (N = 93).

7.1.4 Personnes âgées

En tout, 519 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et âgés d'au moins 65 ans, dont 107 avaient au moins 75 ans, ont reçu de l'adalimumab dans le cadre des études cliniques DE009, DE011, DE019 et DE031. Dans l'ensemble, aucune différence entre les patients d'au moins 65 ans et les patients plus jeunes n'a été observée quant à l'efficacité du traitement. La fréquence d'infections graves et de cancers s'est révélée plus élevée chez les patients de plus de 65 ans traités par l'adalimumab que chez les moins de 65 ans. Comme les infections et les cancers sont en général plus fréquents chez les personnes âgées, il faut employer l'adalimumab avec prudence chez ces personnes.

8 Effets indésirables

Les profils d'effets indésirables publiés lors des études cliniques qui comparaient AMGEVITA et le médicament biologique de référence étaient comparables. La description des effets indésirables présentée dans cette section est fondée sur l'expérience clinique avec le médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables

Voici les effets indésirables les plus graves liés à l'emploi du produit (voir la section 7, Mises en garde et précautions) :

- infections graves,
- événements neurologiques,
- cancers.

Les réactions au point d'injection ont constitué l'effet indésirable le plus souvent lié à l'adalimumab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans le cadre d'études contrôlées sur la polyarthrite rhumatoïde, l'AJI polyarticulaire, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant, la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant, l'hidradénite suppurée chez l'adulte, le psoriasis et l'uvéite chez l'adulte, 13 % des patients qui ont reçu de l'adalimumab et 7 % des patients du groupe témoin ont eu une telle réaction (érythème et/ou démangeaisons, saignement, douleur ou enflure). Dans la plupart des cas, ces réactions étaient bénignes et n'ont en général pas exigé l'abandon du traitement.

Durant la période contrôlée par placebo et à double insu des études DE009, DE011, DE019 et DE031 portant sur la polyarthrite rhumatoïde, les événements indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 7,0 % et 4,0 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient, respectivement, l'adalimumab ou le placebo. Les événements indésirables qui ont le

plus souvent entraîné l'arrêt du traitement par l'adalimumab étaient les poussées cliniques (0,7 %), les éruptions cutanées (0,3 %) et la pneumonie (0,3 %).

Dans le cadre des études contrôlées par placebo menées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 8 décès sont survenus chez les 1380 patients (0,58 %) traités par l'adalimumab, comparativement à 1 décès chez les 690 patients (0,14 %) ayant reçu le placebo. Le taux de mortalité dans l'un et l'autre de ces groupes était inférieur au taux prévu dans la population normale; le rapport de mortalité standardisé était de 0,87 (IC à 95 % : 0,38 - 1,72) dans le groupe adalimumab et de 0,25 (IC à 95 % : 0,00 - 1,37) dans le groupe placebo.

Dans le cadre de l'étude DE019, 553 patients ont reçu au moins 1 dose d'adalimumab et 202 patients ont participé à l'étude pendant 10 ans. Au total, 24 patients sont décédés pendant les 10 années de traitement par l'adalimumab (4 patients pendant la période à double insu, 14 patients pendant la période de prolongation ouverte et 6 patients après la fin du traitement par le médicament à l'étude). Les causes les plus fréquentes des décès survenus en cours de traitement étaient les suivantes : sepsie (n = 4), cancers (n = 3) et événements intéressant l'appareil respiratoire (n = 3). Le nombre total de décès n'a toutefois pas été supérieur à celui calculé d'après les taux de mortalité standardisés ajustés selon l'âge.

De ces 553 patients, 23,0 % ont abandonné le traitement à cause d'un événement indésirable. Les événements indésirables le plus souvent associés à l'abandon du traitement par le médicament à l'étude étaient la pneumonie (n = 5) et le cancer du sein (n = 5). La fatigue, la pneumonie, la cellulite et l'histoplasmose (n = 3 dans tous les cas) étaient les événements indésirables liés au traitement ayant le plus souvent entraîné l'abandon du médicament à l'étude.

Au total, 49 % des patients traités par l'adalimumab ont présenté un événement indésirable grave ayant, dans 15,7 % des cas, au moins un lien possible avec le médicament à l'étude. Les événements indésirables graves les plus fréquents étaient la poussée de polyarthrite rhumatoïde (n = 35, 6,3 %), la pneumonie (n = 26, 4,7 %) et l'infarctus du myocarde (n = 10, 1,8 %); seule la pneumonie a été jugée comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude.

Les événements indésirables apparus en cours de traitement et signalés le plus souvent étaient les infections (n total = 448, 81 %; infections graves, n = 85, 15,4 %) et les réactions au point d'injection (n = 115, 20,8 %).

Les événements indésirables d'intérêt particulier survenus chez les 553 patients comprenaient 35 cas de cancers autres que le cancer de la peau non mélanique (dont 5 cas de lymphome) et 3 cas de tuberculose. Les événements indésirables graves d'intérêt particulier comprenaient 5 cas d'embolie pulmonaire et 5 cas de diverticulite, 2 cas de sclérose en plaques et 1 cas de réaction d'hypersensibilité.

L'adalimumab a également été étudié chez 542 patients atteints (depuis moins de 3 ans) de polyarthrite rhumatoïde précoce qui n'avaient jamais reçu de MTX (étude DE013). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé chez cette population de patients, autres que ceux établis dans les études DE009, DE011, DE019 et DE031 ayant porté sur l'adalimumab. Dans le cadre de cette étude, il y a eu 5 décès chez les 542 patients (0,92 %) traités par l'adalimumab, comparativement à 1 décès chez les 257 patients (0,39 %) traités par le MTX. Le taux de mortalité dans ces deux groupes était inférieur au taux prévu dans la population normale; le rapport de mortalité standardisé était de 0,57 (IC à 95 % : 0,18 - 1,32) dans le groupe adalimumab et de 0,22 (IC à 95 % : 0,00 - 1,23) dans le groupe MTX.

L'adalimumab a aussi été étudié chez : 395 patients atteints de rhumatisme psoriasique dans le cadre de 2 études contrôlées par placebo et de 1 étude de prolongation ouverte; 393 patients atteints de spondylarthrite ankylosante dans le cadre de 2 études contrôlées par placebo; et plus de 1500 patients atteints de la maladie de Crohn dans le cadre de 5 études contrôlées par placebo et de 2 études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et traités par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines était semblable à celui des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde au cours des études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013 portant sur l'adalimumab. Durant la période contrôlée des études sur le rhumatisme psoriasique, aucun décès n'est survenu dans les groupes adalimumab et placebo. Durant la période ouverte d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, 2 décès sont survenus parmi les 382 patients de l'étude totalisant 795,7 années-patients d'exposition. Le taux de mortalité était inférieur au taux prévu dans la population normale; le rapport de mortalité standardisé était de 0,39 (IC à 95 % : 0,04 - 1,43). Dans l'étude ouverte sur le psoriasis, 5 décès sont survenus parmi les 1468 patients de l'étude totalisant 4068,6 années-patients d'exposition.

L'adalimumab a également été étudié chez 1010 patients adultes atteints de colite ulcéreuse dans le cadre de 2 études contrôlées par placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M06-826, 8 semaines; M06-827, 52 semaines) et d'une étude de prolongation ouverte. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé chez cette population de patients adultes atteints de colite ulcéreuse. Durant la période contrôlée des études sur la colite ulcéreuse chez l'adulte, aucun décès n'est survenu chez les patients traités par l'adalimumab ou ayant reçu le placebo. Dans l'ensemble du programme de développement de l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'adulte mené chez 1010 patients totalisant 2007,4 années-patients d'exposition au médicament (622 patients traités pendant plus de 1 an), 2 décès sont survenus en cours de traitement durant l'étude de prolongation ouverte de longue durée (mort par arrêt cardiorespiratoire et par insuffisance ventriculaire droite). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé durant la période contrôlée à double insu des études sur la colite ulcéreuse chez l'adulte, par rapport au profil d'innocuité établi de l'adalimumab.

L'adalimumab a aussi été étudié chez 727 adultes atteints d'hidradénite suppurée dans le cadre de 3 études contrôlées par placebo, à double insu et à répartition aléatoire, et de 1 étude de prolongation ouverte. Aucun décès n'a été signalé pendant les périodes contrôlées par placebo. Dans l'ensemble du programme de développement de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée mené chez 727 patients totalisant 635,7 années-patients d'exposition au médicament (281 patients traités pendant plus de 1 an), 2 décès sont survenus en cours de traitement (mort par arrêt cardiorespiratoire et consécutive à une pancréatite d'origine auto-immune). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé chez la population d'adultes atteints d'hidradénite suppurée.

L'adalimumab a également été étudié chez 464 adultes atteints d'uvéite, dans le cadre de 2 études contrôlées par placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M10-877 et M10-880) et de 1 étude de prolongation ouverte (M11-327). Aucun nouveau problème d'innocuité lié à l'adalimumab n'a été observé chez la population d'adultes atteints d'uvéite. Dans l'ensemble du programme de développement de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite mené chez 464 adultes traités par l'adalimumab et totalisant 1308,2 années-patients d'exposition, 6 décès sont survenus en cours de traitement (insuffisance rénale chronique, dissection de l'aorte ou tamponnade, lymphome à lymphocytes B, abcès cérébral, cancer du pancréas et accident). Deux décès sont survenus durant la période contrôlée des études sur l'uvéite chez l'adulte et 4 autres, durant l'étude de prolongation ouverte toujours en cours.

Autoanticorps

Dans les études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013, des tests de détection d'autoanticorps ont été réalisés à plusieurs moments différents sur les échantillons de sang des patients traités par l'adalimumab. À la semaine 24 des études contrôlées sur la polyarthrite rhumatoïde, des anticorps antinucléaires ont été détectés chez 11,9 % des patients qui recevaient l'adalimumab et 8,1 % de ceux qui recevaient le placebo ou le traitement de comparaison actif et dont les titres d'anticorps antinucléaires étaient nuls au départ. Des signes cliniques évocateurs d'un syndrome pseudolupique sont apparus pendant le traitement chez 2 des 3441 patients traités par l'adalimumab. L'état de ces patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a eu de néphrite lupique ni de symptôme visant le système nerveux central. L'effet du traitement de longue durée par l'adalimumab sur l'installation des maladies auto-immunes est inconnu.

Immunogénicité

Chez les patients traités par l'adalimumab, la formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une réduction de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a aucune corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'événements indésirables.

Enfants

Dans les études cliniques sur l'emploi de l'adalimumab dans le traitement de l'AJI polyarticulaire, la proportion de patients ayant obtenu une réponse selon les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR) spécifique à la population des jeunes patients (ACR-Pedi) a été plus faible chez les enfants qui présentaient des anticorps anti-adalimumab que chez ceux qui n'en présentaient pas.

Chez les patients âgés de 4 à 17 ans qui étaient atteints d'AJI polyarticulaire (étude DE038), on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 15,8 % (27/171) des patients recevant l'adalimumab. Chez ceux qui ne recevaient pas de MTX en concomitance, le taux d'incidence était de 25,6 % (22/86), comparativement à 5,9 % (5/85) chez ceux qui recevaient l'adalimumab en concomitance avec le MTX. Chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire qui étaient âgés de 2 ans à moins de 4 ans ou de 4 ans et plus et qui pesaient moins de 15 kg (étude M10-444), on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 7 % (1/15) des patients; le patient en question recevait du MTX en concomitance.

Chez les patients âgés de 13 à 17 ans atteints de la maladie de Crohn fortement évolutive, 3,5 % (4/114) de ceux traités par l'adalimumab avaient des anticorps anti-adalimumab.

Chez les patients âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 3 % (3/100) des patients ayant reçu l'adalimumab.

Adultes

À plusieurs reprises au cours du traitement de 6 à 12 mois administré dans le cadre des études DE009, DE011 et DE019 sur la polyarthrite rhumatoïde, des tests de détection d'anticorps anti-adalimumab ont été effectués. Au moins 1 fois pendant le traitement, on a décelé de faibles titres d'anticorps anti-adalimumab neutralisants *in vitro* chez environ 5 %

(58/1062) des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient l'adalimumab. Chez les sujets qui recevaient du MTX en concomitance, les anticorps se sont formés moins souvent que chez ceux qui ne recevaient que l'adalimumab (1 % et 12 %). La formation d'anticorps peut être plus fréquente chez le patient qui reçoit l'adalimumab en monothérapie toutes les 2 semaines que chez celui qui le reçoit 1 fois par semaine. Parmi les patients qui recevaient l'adalimumab en monothérapie suivant la posologie recommandée de 40 mg toutes les 2 semaines, l'obtention de la réponse ACR 20 (amélioration de 20 % selon les critères de réponse de l'American College of Rheumatology) a été moins fréquente chez ceux qui présentaient des anticorps que chez les autres. Le pouvoir immunogène à long terme de l'adalimumab est inconnu.

Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique, 10 % (38/376) de ceux traités par l'adalimumab ont produit des anticorps anti-adalimumab; chez ceux qui ne recevaient pas de MTX en concomitance, la proportion était de 13,5 % (24/178), comparativement à 7 % (14/198) de ceux qui recevaient l'adalimumab en concomitance avec le MTX.

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 8,3 % (17/204) des patients recevant l'adalimumab ont produit des anticorps anti-adalimumab. Chez ceux qui ne recevaient pas de MTX en concomitance, la proportion était de 8,6 % (16/185), comparativement à 5,3 % (1/19) de ceux qui recevaient l'adalimumab en concomitance avec le MTX.

Parmi les patients atteints de la maladie de Crohn, des anticorps anti-adalimumab ont été décelés chez 2,6 % (7/269) des patients recevant l'adalimumab.

Parmi les patients atteints de colite ulcéreuse, des anticorps anti-adalimumab ont été décelés chez 5,0 % (19/379) des patients recevant l'adalimumab. La portée clinique de ces données n'a pas été établie.

Parmi les patients atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive, des anticorps anti-adalimumab ont été décelés chez 10,1 % (10/99) des patients recevant l'adalimumab.

Chez les patients atteints de psoriasis, 8,4 % (77/920) de ceux traités par l'adalimumab en monothérapie ont produit des anticorps anti-adalimumab.

Chez les patients atteints de psoriasis en plaques, 8 % de ceux traités par l'adalimumab en monothérapie ont produit des anticorps anti-adalimumab. Cependant, étant donné les limites de la méthode de dosage, les anticorps anti-adalimumab ont pu être détectés seulement lorsque la concentration sérique de l'adalimumab était inférieure à 2 mcg/mL. Chez les patients dont la concentration sérique d'adalimumab était inférieure à 2 mcg/mL (environ 40 % du nombre total de patients étudiés), le taux d'immunogénicité était de 20,7 %. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques traités par l'adalimumab en monothérapie de longue durée qui ont participé à une évaluation de l'interruption et de la reprise du traitement et dont la concentration sérique d'adalimumab était inférieure à 2 mcg/mL (environ 12 % du nombre total de patients étudiés), le taux d'immunogénicité était de 16 %; le taux global de formation d'anticorps anti-adalimumab était de 1,9 % avant l'interruption du traitement et de 2,3 % après la reprise du traitement.

Chez les patients atteints d'uvéite non infectieuse, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 4,8 % (12/249) des patients recevant l'adalimumab. Cependant, étant donné les limites de la méthode de dosage, les anticorps anti-adalimumab n'ont pu être détectés que lorsque les

concentrations sériques d'adalimumab étaient inférieures à 2 mcg/mL. Parmi les patients dont les concentrations sériques d'adalimumab étaient inférieures à 2 mcg/mL (environ 23 % du nombre total de patients étudiés), le taux d'immunogénicité était de 21,1 %.

Ces données font état du pourcentage de patients chez qui la recherche d'anticorps anti-adalimumab par dosage immunoenzymatique (ELISA) a donné des résultats positifs, et elles dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. De plus, plusieurs facteurs peuvent influer sur la fréquence des résultats positifs (y compris la présence d'anticorps neutralisants), notamment la méthode de dosage, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement, les traitements médicamenteux concomitants et la présence de maladies sous-jacentes. C'est pourquoi il peut être trompeur de comparer la fréquence de formation d'anticorps anti-adalimumab avec la fréquence de formation d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

Infections

Enfants

Dans l'étude clinique contrôlée menée chez des enfants atteints d'AJI polyarticulaire (étude DE038), le taux des infections signalées comme des événements indésirables s'élevait à 238,5 par 100 années-patients chez les patients atteints d'AJI et traités par l'adalimumab, comparativement à 269,5 par 100 années-patients chez les témoins (groupe placebo); le taux des infections graves était de 6,1 par 100 années-patients chez les patients atteints d'AJI et traités par l'adalimumab, comparativement à 0 chez les témoins (groupe placebo).

Dans l'étude ouverte portant sur l'AJI polyarticulaire (étude M10-444), le taux des infections signalées comme des événements indésirables s'élevait à 206,2 par 100 années-patients chez les patients traités par l'adalimumab et le taux des infections graves était de 6,7 par 100 années-patients chez les patients traités par l'adalimumab.

Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire et à double insu (étude M06-806) menée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn, la fréquence des infections s'est élevée à 161,4 par 100 années-patients dans le groupe ayant reçu la dose élevée et à 225,9 par 100 années-patients dans celui ayant reçu la dose faible. Le taux des infections graves a été de 9,5 par 100 années-patients dans le groupe ayant reçu la dose élevée et de 3,7 par 100 années-patients dans celui ayant reçu la dose faible. Les taux d'infections s'élevaient à 55,8 % (29/52) et à 52,0 % (26/50), respectivement, pour la dose élevée et la dose faible. La fréquence des infections graves a été de 5,8 % (3/52) et de 2,0 % (1/50) dans le groupe ayant reçu, respectivement, la dose élevée et la dose faible. Ces infections comprenaient l'abcès anal, la gastroentérite et l'histoplasmose disséminée pour le groupe ayant reçu la dose élevée et l'abcès de Bartholin pour celui ayant reçu la dose faible.

Dans le cadre d'une étude comparative à répartition aléatoire menée chez des enfants atteints d'uvéite antérieure non infectieuse chronique associée à une AJI évolutive (étude SYCAMORE), la fréquence des infections était de 236,4 par 100 années-patients (77 %) dans le groupe traité par l'adalimumab et de 164,5 par 100 années-patients (40 %) dans le groupe témoin recevant le placebo. La fréquence des infections graves était de 17,1 par 100 années-patients (13 %) chez les patients atteints d'uvéite traités par l'adalimumab, alors qu'aucun cas d'infection grave n'a été signalé chez les patients du groupe témoin recevant le placebo.

Dans le cadre d'une étude comparative à répartition aléatoire menée chez des enfants atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive, 47,3 % des patients ont présenté des infections en cours de traitement, soit une fréquence de 117,9 par 100 années-patients d'exposition globale à l'adalimumab durant l'étude. Des infections graves sont survenues chez 5,4 % des patients en cours de traitement, soit une fréquence de 7,7 par 100 années-patients d'exposition globale à l'adalimumab.

Adultes

Dans le cadre de 23 études contrôlées portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, l'hidradénite suppurée, le psoriasis et l'uvéite, les taux d'infections s'élevaient à 147,4 par 100 années-patients chez 5630 patients recevant l'adalimumab et à 142,7 par 100 années-patients chez 3587 patients recevant le placebo ou le traitement témoin actif. Il s'agissait principalement de rhinopharyngite, d'infections des voies respiratoires supérieures et de sinusite. La plupart des patients ont continué de recevoir l'adalimumab après la résolution de l'infection.

La fréquence des infections graves s'établissait à 3,4 par 100 années-patients chez les patients traités par l'adalimumab, et à 3,2 par 100 années-patients chez les patients recevant le placebo ou le traitement témoin actif.

Dans le cadre d'études contrôlées et d'études ouvertes sur l'adalimumab, des infections graves – comme la légionellose – ont été signalées (0,02 par 100 années-patients). Aucun cas de listériose n'a été signalé et, par conséquent, le taux de cette infection a été estimé à 0,01 par 100 années-patients. Ces infections ont toutes deux été signalées de façon spontanée après la commercialisation du produit.

Dans le cadre d'études contrôlées et d'études ouvertes sur l'adalimumab, des infections graves (dans de rares cas, mortelles) ont été signalées, notamment la tuberculose (y compris la tuberculose miliaire et extrapulmonaire) et des infections opportunistes envahissantes (p. ex., l'histoplasmose disséminée, la pneumonie à *Pneumocystis carinii* et l'aspergillose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus au cours des 8 premiers mois du traitement, ce qui peut correspondre à la recrudescence d'une infection latente.

Au cours de la période contrôlée à double insu de 2 études cliniques portant sur l'adalimumab dans le traitement de la colite ulcéreuse, des infections graves sont survenues chez 4 des 480 patients traités par l'adalimumab comme suit : appendicite (n = 1), abcès anal (n = 1), sepsie associée à un cathéter (n = 1) et salmonellose (n = 1). Des infections graves sont survenues chez 8 patients recevant le placebo. Des infections opportunistes se sont produites chez 7 des 480 patients traités par l'adalimumab : candidose (n = 3), candidose œsophagienne (n = 1) et candidose buccale (n = 3). Des infections opportunistes sont survenues chez 3 patients recevant le placebo.

Au cours de la période contrôlée à double insu de 3 études cliniques portant sur l'adalimumab dans le traitement de patients atteints d'hidradénite suppurée, des infections graves sont survenues chez 4 des 419 patients traités par l'adalimumab : une infection à *Escherichia* (n = 1), une infection génitale bactérienne (n = 1), une infection (n = 1), un kyste pilonidal (n = 1) et une pyélonéphrite (n = 1). Des infections graves sont survenues chez 2 des 366 patients recevant le placebo.

Dans le cadre de la période contrôlée à double insu de 2 études cliniques portant sur l'adalimumab dans le traitement de patients atteints d'uvéite, des infections graves sont survenues chez 7 des 250 patients (2,8 %) traités par l'adalimumab : pneumonie (n = 2), bronchite (n = 1), kyste pilonidal (n = 1), pneumonie à *Legionella* (n = 1), tuberculose (n = 1), infection des voies respiratoires supérieures (n = 1) et infection des voies urinaires (n = 1). Des infections graves sont survenues chez 4 des 250 patients (1,6 %) recevant le placebo. Des infections opportunistes sont survenues chez 7 des 250 patients traités par l'adalimumab : tuberculose évolutive (n = 1), tuberculose latente (n = 4) et candidose buccale (n = 2). Un cas de tuberculose latente a été observé chez 1 patient recevant le placebo. Au cours de l'étude de prolongation ouverte (M11-327), le taux d'incidence des infections graves, ajusté en fonction de l'exposition, a augmenté chez les patients qui recevaient en concomitance des corticostéroïdes à action générale et des immunosuppresseurs, en plus du traitement par l'adalimumab.

Réactions au point d'injection

Dans le cadre des études contrôlées auxquelles ont participé des adultes et des enfants, 13 % des patients traités par l'adalimumab ont présenté une réaction au point d'injection (érythème et/ou démangeaisons, saignement, douleur ou enflure), comparativement à 7 % des patients qui ont reçu le placebo ou le traitement témoin actif. En général, ces réactions au point d'injection n'ont pas nécessité l'abandon du traitement.

Cancers

Au cours des études cliniques, un plus grand nombre de cancers a été constaté chez les patients traités par l'adalimumab que chez les patients du groupe témoin (voir la section 7, Mises en garde et précautions, Cancers).

Événements neurologiques

Dans le cadre de 21 études contrôlées menées chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, d'hidradénite suppurée ou de psoriasis, le taux d'apparition ou d'aggravation de maladies démyélinisantes du système nerveux central (y compris la sclérose en plaques et la névrite optique) et de maladies démyélinisantes périphériques (y compris le syndrome de Guillain-Barré) était inférieur à 0,4 par 1000 années-patients chez 5380 patients recevant l'adalimumab et de 0,7 par 1000 années-patients chez 3337 patients du groupe témoin. Dans le cadre des études comparatives et ouvertes menées chez des patients adultes traités par adalimumab, le taux de maladies démyélinisantes était de 0,7 (IC à 95 % : 0,4 – 1,1) par 1000 années-patients. Des cas de maladie démyélinisante ont été rapportés de façon spontanée après la commercialisation du produit.

Au cours de la période contrôlée à double insu de 2 études cliniques sur l'adalimumab menées chez des adultes atteints d'uvéite, 1 cas (0,4 %) de sclérose en plaques a été signalé parmi 250 patients traités par l'adalimumab. Dans le cadre du programme de développement du traitement de l'uvéite comportant l'étude ouverte, le taux de maladies démyélinisantes (c.-à-d. sclérose en plaques et névrite optique) était de 5,4 (IC à 95 % : 2,2 – 11,0) par 1000 années-patients (voir la section 7, Mises en garde et précautions, Système nerveux).

Apparition et aggravation du psoriasis

De nouveaux cas de psoriasis, notamment de psoriasis pustuleux et de psoriasis palmoplantaire, et des cas d'aggravation d'un psoriasis déjà existant ont été signalés avec l'utilisation d'inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. Dans bon nombre de ces cas, les patients prenaient un immunosuppresseur en concomitance (p. ex., MTX ou corticostéroïde). Certains de ces patients ont dû être hospitalisés. La plupart des patients ont présenté une atténuation de leur psoriasis après avoir cessé de prendre l'inhibiteur du TNF. Le psoriasis est réapparu chez certains patients lorsqu'ils ont reçu un autre inhibiteur du TNF. Il faut envisager d'interrompre le traitement par AMGEVITA dans les cas graves de psoriasis et si le psoriasis ne s'atténue pas ou s'aggrave malgré l'utilisation d'un traitement topique.

Hausses des taux des enzymes hépatiques

Au cours des études cliniques contrôlées de phase III portant sur l'adalimumab (40 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) administré à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique pendant une période allant de 4 à 104 semaines, des hausses du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) jusqu'à au moins 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) se sont produites chez 3,7 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 1,6 % des patients du groupe témoin. Puisque beaucoup des participants à ces études cliniques prenaient également des médicaments qui causent une augmentation des taux des enzymes hépatiques (p. ex., les AINS et le MTX), le lien entre l'adalimumab et les augmentations de ces taux n'est pas clair.

Dans des études cliniques contrôlées de phase III portant sur l'adalimumab (doses initiales de 160 mg et de 80 mg, ou de 80 mg et de 40 mg les jours 1 et 15, respectivement, suivies de 40 mg toutes les 2 semaines) administré à des patients adultes atteints de la maladie de Crohn pendant une période allant de 4 à 52 semaines, des hausses du taux d'ALAT jusqu'à au moins 3 fois la LSN se sont produites chez 0,9 % des patients du groupe adalimumab et 0,9 % des patients du groupe témoin.

Dans des études cliniques contrôlées de phase III portant sur l'adalimumab (doses initiales de 160 mg et de 80 mg les jours 1 et 15, respectivement, suivies de 40 mg toutes les 2 semaines) administré à des patients adultes atteints de colite ulcéreuse pendant une période allant de 1 à 52 semaines, des hausses du taux d'ALAT jusqu'à au moins 3 fois la LSN se sont produites chez 1,5 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 1,0 % des patients du groupe témoin. La fréquence des hausses du taux d'ALAT jusqu'à au moins 5 fois la LSN était de 0,5 % dans le groupe adalimumab et de 0,2 % dans le groupe témoin.

Dans des études cliniques contrôlées de phase III portant sur l'adalimumab (dose initiale de 80 mg suivie de 40 mg toutes les 2 semaines) administré à des patients atteints de psoriasis en plaques pendant une période allant de 12 à 24 semaines, des hausses du taux d'ALAT jusqu'à au moins 3 fois la LSN se sont produites chez 1,8 % des patients du groupe adalimumab et 1,8 % des patients du groupe témoin.

Dans des études cliniques contrôlées de phase III portant sur l'adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines) administré à des patients atteints de spondylarthrite ankylosante pendant une période allant de 12 à 24 semaines, des hausses du taux d'ALAT jusqu'à au moins 3 fois la LSN se sont produites chez 2,4 % des patients du groupe adalimumab et 0,7 % des patients du groupe témoin.

Dans des études cliniques contrôlées portant sur l'adalimumab (doses initiales de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, suivies de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4) administré à des adultes atteints d'hidradénite suppurée pendant une période allant de 12 à 16 semaines, des hausses du taux d'ALAT ≥ 3 fois la LSN se sont produites chez 0,3 % des patients du groupe adalimumab et 0,6 % des patients du groupe témoin.

Dans des études cliniques contrôlées de phase III portant sur l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0, suivie de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 1) administré à des adultes atteints d'uvéite et dans lesquelles l'exposition totalisait 165,4 années-patients et 119,8 années-patients, respectivement, chez les patients recevant l'adalimumab et les patients du groupe témoin, des hausses du taux d'ALAT ≥ 3 fois la LSN se sont produites chez 2,4 % des patients du groupe adalimumab et 2,4 % des patients du groupe témoin.

Dans le cadre de l'étude comparative de phase III sur l'adalimumab administré à des enfants atteints de colite ulcéreuse (N = 93) qui a évalué l'efficacité et l'innocuité d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les 2 semaines (N = 31) et d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les semaines (N = 32), précédées de l'administration d'une dose d'induction calculée en fonction du poids corporel de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et de 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2 (N = 63), ou d'une dose d'induction de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) à la semaine 0, d'un placebo à la semaine 1 et de 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2 (N = 30), des hausses du taux d'ALAT ≥ 3 fois la LSN se sont produites chez 1,1 % (1/93) des patients.

Pour toutes les indications de l'adalimumab chez l'adulte dans ces études cliniques, les patients qui présentaient des hausses du taux d'ALAT étaient asymptomatiques et, dans la plupart des cas, ces hausses étaient passagères et ont disparu avec la poursuite du traitement. Cependant, après la commercialisation du produit, de très rares cas de réactions hépatiques graves (notamment d'insuffisance hépatique) ainsi que de troubles hépatiques moins graves pouvant précéder l'insuffisance hépatique (tels que l'hépatite, y compris l'hépatite auto-immune) ont été signalés chez des patients recevant des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. Le lien de causalité avec l'adalimumab n'a pas été établi.

Traitement concomitant par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine (6-MP)

Dans le cadre d'études cliniques portant sur la maladie de Crohn chez l'adulte, des taux plus élevés d'événements indésirables liés aux cancers et aux infections graves ont été observés avec le traitement associant l'adalimumab et l'azathioprine ou la 6-MP qu'avec l'adalimumab administré en monothérapie.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Polyarthrite rhumatoïde

Description des sources de données

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à l'adalimumab chez 3046 patients, dont plus de 2000 ont reçu ce produit durant 6 mois et plus de 1500 durant plus de 1 an (études

DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013). L'adalimumab a été évalué dans le cadre d'études comportant une comparaison avec un placebo et d'études de suivi de longue durée pouvant atteindre 60 mois; les patients étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive, et le traitement antérieur par un ARMM avait échoué. L'âge moyen des participants était de 54 ans; 77 % étaient des femmes et 91 % étaient des personnes blanches (études DE009, DE011, DE019, DE031). Une autre étude (étude DE013) a été menée chez des patients dont la polyarthrite rhumatoïde avait été diagnostiquée récemment et qui n'avaient jamais reçu de MTX. La plupart des patients ont reçu l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

Fréquence relative des effets indésirables du médicament

Le Tableau 5 est un résumé des effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients qui ont reçu l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ou pour toutes les doses d'adalimumab étudiées, le placebo ou le MTX (étude DE013). La fréquence des effets indésirables était comparable, que l'adalimumab ait été administré 1 fois par semaine ou toutes les 2 semaines. Pendant l'étude DE019, les types et la fréquence des effets indésirables observés au cours de l'étude de prolongation ouverte d'une durée de 10 ans étaient semblables à ceux observés au cours de la période à double insu d'une durée de 1 an.

Tableau 5. Sujets (nombre et pourcentage) qui ont présenté des événements indésirables (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant la période contrôlée des études sur la polyarthrite rhumatoïde (études DE009, DE011, DE019, DE031, DE013)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab à 40 mg par voie s.-c. aux 2 sem. N = 1247 n (%)	Adalimumab (toutes les doses) N = 1922 n (%)	Placebo (sauf étude DE013) N = 690 n (%)	MTX (étude DE013) N = 257 n (%)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	80 (6,4)	112 (5,8)	12 (1,7)	33 (12,8)
Diarrhée	47 (3,8)	60 (3,1)	17 (2,5)	18 (7,0)
Douleur abdominale	22 (1,8)	29 (1,5)	5 (0,7)	3 (1,2)
Douleur abdominale haute	20 (1,6)	25 (1,3)	0 (0,0)	13 (5,1)
Ulcère buccal	17 (1,4)	24 (1,2)	5 (0,7)	12 (4,7)
Dyspepsie	14 (1,1)	21 (1,1)	4 (0,6)	7 (2,7)
Vomissements	16 (1,3)	20 (1,0)	5 (0,7)	6 (2,3)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Irritation au point d'injection	74 (5,9)	122 (6,3)	61 (8,8)	3 (1,2)
Réaction au point d'injection	49 (3,9)	67 (3,5)	3 (0,4)	2 (0,8)
Douleur au point d'injection	36 (2,9)	63 (3,3)	24 (3,5)	6 (2,3)
Érythème au point d'injection	36 (2,9)	60 (3,1)	2 (0,3)	1 (0,4)
Fatigue	37 (3,0)	58 (3,0)	7 (1,0)	9 (3,5)
Éruption cutanée au point d'injection	17 (1,4)	22 (1,1)	2 (0,3)	0 (0,0)
Symptômes pseudogrippaux	15 (1,2)	21 (1,1)	2 (0,3)	8 (3,1)
Pyrexie	13 (1,0)	20 (1,0)	1 (0,1)	6 (2,3)
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	61 (4,9)	95 (4,9)	10 (1,5)	28 (10,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	72 (5,8)	93 (4,8)	15 (2,2)	17 (6,6)
Sinusite	46 (3,7)	55 (2,9)	17 (2,5)	4 (1,6)
Herpès simplex	33 (2,6)	48 (2,5)	6 (0,9)	5 (1,9)
Infection des voies urinaires	31 (2,5)	44 (2,3)	6 (0,9)	7 (2,7)
Bronchite	19 (1,5)	29 (1,5)	8 (1,2)	9 (3,5)
Zona	17 (1,4)	23 (1,2)	8 (1,2)	2 (0,8)
Grippe	16 (1,3)	21 (1,1)	7 (1,0)	5 (1,9)
Pneumonie	17 (1,4)	21 (1,1)	3 (0,4)	1 (0,4)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab à 40 mg par voie s.-c. aux 2 sem. N = 1247 n (%)	Adalimumab (toutes les doses) N = 1922 n (%)	Placebo (sauf étude DE013) N = 690 n (%)	MTX (étude DE013) N = 257 n (%)
Examens				
Diminution du nombre de lymphocytes	11 (0,9)	38 (2,0)	11 (1,6)	1 (0,4)
Hausse du taux d'ALAT	27 (2,2)	33 (1,7)	4 (0,6)	9 (3,5)
Anomalies de la fonction hépatique	19 (1,5)	22 (1,1)	4 (0,6)	7 (2,7)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs				
Polyarthrite rhumatoïde	11 (0,9)	28 (1,5)	7 (1,0)	2 (0,8)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	75 (6,0)	124 (6,5)	14 (2,0)	14 (5,4)
Étourdissements	23 (1,8)	32 (1,7)	6 (0,9)	3 (1,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Douleur oropharyngée	33 (2,6)	44 (2,3)	9 (1,3)	7 (2,7)
Toux	31 (2,5)	42 (2,2)	4 (0,6)	9 (3,5)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée	44 (3,5)	66 (3,4)	9 (1,3)	8 (3,1)
Prurit	28 (2,2)	43 (2,2)	4 (0,6)	5 (1,9)
Alopécie	22 (1,8)	28 (1,5)	2 (0,3)	6 (2,3)
Éruption cutanée prurigineuse	14 (1,1)	22 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,2)

ALAT = alanine aminotransférase; MTX = méthotrexate; s.-c. = sous-cutanée

Rhumatisme psoriasique

Le Tableau 6 résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique et traités par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines dans le cadre des études contrôlées par placebo et de l'étude ouverte.

Tableau 6. Sujets (nombre et pourcentage) qui ont présenté des événements indésirables (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant les périodes contrôlées par placebo (études M02-518 et M02-570) et la période de prolongation ouverte (étude M02-537) des études sur le rhumatisme psoriasique

Classification par système et organe / Terme privilégié	Études à double insu		Étude ouverte
	Placebo N = 211 n (%)	Adalimumab à 40 mg par voie s.-c. aux 2 sem. N = 202 n (%)	Adalimumab à 40 mg par voie s.-c. aux 2 sem. N = 382 n (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	2 (0,9)	2 (1,0)	3 (0,8)
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Réaction au point d'injection	5 (2,4)	11 (5,4)	21 (5,5)
Douleur au point d'injection	8 (3,8)	8 (4,0)	2 (0,5)
Érythème au point d'injection	0 (0,0)	4 (2,0)	2 (0,5)
Sensation de brûlure au point d'injection	4 (1,9)	4 (2,0)	4 (1,0)
Fatigue	5 (2,4)	0 (0,0)	4 (1,0)
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (3,3)	8 (4,0)	17 (4,5)
Herpès simplex	3 (1,4)	6 (3,0)	7 (1,8)
Infection fongique de la peau non spécifiée	0 (0,0)	3 (1,5)	-
Pharyngite	1 (0,5)	2 (1,0)	4 (1,0)
Sinusite	4 (1,9)	2 (1,0)	12 (3,1)
Infection des voies urinaires	0 (0,0)	2 (1,0)	6 (1,6)
Bronchite	1 (0,5)	1 (0,5)	5 (1,3)
Rhinopharyngite	2 (0,9)	1 (0,5)	8 (2,1)
Grippe	2 (0,9)	0 (0,0)	5 (1,3)
Examens			
Anomalies de la fonction hépatique	1 (0,5)	2 (1,0)	5 (1,3)
Troubles du système nerveux			
Céphalées	5 (2,4)	5 (2,5)	5 (1,3)
Paresthésie	1 (0,5)	3 (1,5)	2 (0,5)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Rhinite non spécifiée	0 (0,0)	3 (1,5)	3 (0,8)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Érythème	0 (0,0)	3 (1,5)	-

s.-c. = sous-cutanée

Spondylarthrite ankylosante

L'adalimumab a été évalué dans le cadre de 2 études contrôlées par placebo menées chez 393 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante qui ont reçu l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines s'est révélé semblable à celui des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ont reçu le médicament dans le cadre des études cliniques DE009, DE011, DE019 et DE031. Le Tableau 7 résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients atteints de spondylarthrite ankylosante qui ont reçu l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, comparativement au placebo.

Tableau 7. Sujets (nombre et pourcentage) qui ont présenté des événements indésirables (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant la période contrôlée des études sur la spondylarthrite ankylosante (études M03-607 et M03-606)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab à 40 mg par voie s.-c. aux 2 sem. N = 246 n (%)	Placebo N = 151 n (%)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	5 (2,0)	3 (2,0)
Érythème au point d'injection	5 (2,0)	1 (0,7)
Irritation au point d'injection	4 (1,6)	2 (1,3)
Douleur au point d'injection	6 (2,4)	3 (2,0)
Réaction au point d'injection	8 (3,3)	1 (0,7)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	8 (3,3)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (2,0)	2 (1,3)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3 (1,2)	3 (2,0)
Céphalées	11 (4,5)	4 (2,6)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Eczéma	3 (1,2)	1 (0,7)
Prurit	4 (1,6)	1 (0,7)
Prurit généralisé	3 (1,2)	0 (0,0)
Éruption cutanée	4 (1,6)	1 (0,7)
Urticaire	3 (1,2)	0 (0,0)

s.-c. = sous-cutanée

Maladie de Crohn

L'adalimumab a été évalué chez plus de 1500 patients atteints de la maladie de Crohn, dans le cadre de 5 études contrôlées par placebo et de 2 études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de la maladie de Crohn traités par l'adalimumab s'est révélé semblable à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, y compris le profil d'innocuité des patients de l'étude M05-769 contrôlée par placebo. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé au cours des études ouvertes de longue durée, où l'adalimumab a été administré pendant une période pouvant atteindre 5 ans. Le profil d'innocuité de l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn demeure inchangé.

Le Tableau 8 et le Tableau 9 résument les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients atteints de la maladie de Crohn et traités par l'adalimumab dans le cadre d'études sur le traitement d'induction et le traitement d'entretien, respectivement.

Tableau 8. Sujets (nombre et pourcentage) qui ont présenté des événements indésirables (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement d'induction dans le cadre des études sur la maladie de Crohn (études M02-403 et M04-691)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab 160 mg et 80 mg N = 235 n (%)	Adalimumab 80 mg et 40 mg N = 75 n (%)	Placebo N = 240 n (%)
Troubles oculaires			
Pigmentation de la cornée	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles de la vue	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux			
Douleur abdominale	5 (2,1)	0 (0,0)	2 (0,8)
Douleur abdominale basse	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Changement de la fréquence des selles	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Chéilite	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Constipation	2 (0,9)	1 (1,3)	3 (1,3)
Maladie de Crohn	2 (0,9)	1 (1,3)	3 (1,3)
Flatulences	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nausées	6 (2,6)	0 (0,0)	4 (1,7)
Vomissements	1 (0,4)	1 (1,3)	3 (1,3)
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Asthénie	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Frissons	0 (0,0)	2 (2,7)	1 (0,4)
Fatigue	2 (0,9)	1 (1,3)	10 (4,2)
Atteinte pseudogrippale	0 (0,0)	2 (2,7)	2 (0,8)
Ecchymose au point d'injection	5 (2,1)	1 (1,3)	1 (0,4)
Érythème au point d'injection	4 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Irritation au point d'injection	19 (8,1)	8 (10,7)	14 (5,8)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab 160 mg et 80 mg N = 235 n (%)	Adalimumab 80 mg et 40 mg N = 75 n (%)	Placebo N = 240 n (%)
Douleur au point d'injection	6 (2,6)	4 (5,3)	9 (3,8)
Prurit au point d'injection	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Réaction au point d'injection	11 (4,7)	5 (6,7)	6 (2,5)
Douleur	2 (0,9)	1 (1,3)	3 (1,3)
Pyrexie	3 (1,3)	3 (1,3)	3 (1,3)
Infections et infestations			
Infection à staphylocoque	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Examens			
Anticorps anti-ADN double brin	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Augmentation du nombre de leucocytes	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypokaliémie	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs			
Arthralgie	3 (1,3)	1 (1,3)	2 (0,8)
Dorsalgie	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Spasmes musculaires	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Douleur dans les extrémités	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	3 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,8)
Céphalées	8 (3,4)	2 (2,7)	7 (2,9)
Syndrome des jambes sans repos	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins			
Prurit génital chez la femme	(0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Eczéma	1 (0,4)	1 (1,3)	0 (0,0)
Érythème	1 (0,4)	1 (1,3)	1 (0,4)
Hyperhidrose	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Onychorrhexie	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Prurit	1 (0,4)	0 (0,0)	4 (1,7)
Éruption cutanée	2 (0,9)	2 (2,7)	1 (0,4)
Éruption cutanée maculopapuleuse	1 (0,4)	1 (1,3)	0 (0,0)
Éruption cutanée prurigineuse	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)

Tableau 9. Sujets (nombre et pourcentage) qui ont présenté des événements indésirables (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement d'entretien à l'insu dans le cadre des études sur la maladie de Crohn (études M02-404 et M02-433)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab par voie s.-c. 40 mg aux 2 sem. ou 40 mg 1 fois/sem N = 554 n (%)	Placebo N = 279 n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	7 (1,3)	4 (1,4)
Maladie de Crohn	9 (1,6)	9 (3,2)
Diarrhée	7 (1,3)	1 (0,4)
Nausées	9 (1,6)	5 (1,8)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	10 (1,8)	1 (0,4)
Ecchymose au point d'injection	6 (1,1)	1 (0,4)
Érythème au point d'injection	10 (1,8)	0 (0,0)
Irritation au point d'injection	18 (3,2)	2 (0,7)
Douleur au point d'injection	8 (1,4)	2 (0,7)
Réaction au point d'injection	26 (4,7)	1 (0,4)
Pyrexie	7 (1,3)	5 (1,8)
Infections et infestations		
Herpès simplex	6 (1,1)	4 (1,4)
Rhinopharyngite	8 (1,4)	2 (0,7)
Rhinite	7 (1,3)	1 (0,4)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	9 (1,6)	2 (0,7)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	19 (3,4)	6 (2,2)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	11 (2,0)	5 (1,8)

s.-c. = sous-cutanée

Colite ulcéreuse

L'adalimumab a été évalué chez 1010 patients adultes atteints de colite ulcéreuse dans le cadre de 2 études contrôlées par placebo et de 1 étude de prolongation ouverte. Le profil d'innocuité de l'adalimumab chez les patients adultes atteints de colite ulcéreuse s'est révélé semblable à celui observé chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Le Tableau 10 et le Tableau 11 résument les effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1 % des patients adultes atteints de colite ulcéreuse qui ont reçu de l'adalimumab durant les périodes de traitement d'induction et de traitement d'entretien, respectivement.

Tableau 10. Sujets (nombre et pourcentage) qui ont présenté des événements indésirables (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement d'induction dans le cadre des études sur la colite ulcéreuse chez l'adulte (études M06-826 et M06-827)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab 160 mg et 80 mg N = 480 n (%)	Adalimumab 80 mg et 40 mg N = 130 n (%)	Placebo N = 483 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	**17 (3,5)**	**7 (5,4)**	**27 (5,6)**
Douleur abdominale	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (0,4)
Colite ulcéreuse	7 (1,5)	2 (1,5)	8 (1,7)
Nausées	6 (1,3)	1 (0,8)	7 (1,4)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	**44 (9,2)**	**8 (6,2)**	**34 (7,0)**
Fatigue	9 (1,9)	1 (0,8)	7 (1,4)
Atteinte pseudogrippale	1 (0,2)	1 (0,8)	5 (1,0)
Érythème au point d'injection	8 (1,7)	1 (0,8)	2 (0,4)
Hématome au point d'injection	2 (0,4)	2 (1,5)	0 (0,0)
Douleur au point d'injection	11 (2,3)	2 (1,5)	11 (2,3)
Prurit au point d'injection	6 (1,3)	1 (0,8)	1 (0,2)
Réaction au point d'injection	5 (1,0)	1 (0,8)	2 (0,4)
Pyrexie	3 (0,6)	1 (0,8)	7 (1,4)
Infections et infestations	**19 (4,0)**	**7 (5,4)**	**24 (5,0)**
Herpès simplex	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)
Rhinopharyngite	5 (1,0)	1 (0,8)	4 (0,8)
Herpès buccal	2 (0,4)	2 (1,5)	2 (0,4)
Troubles du système nerveux	**14 (2,9)**	**2 (1,5)**	**25 (5,2)**
Céphalées	7 (1,5)	2 (1,5)	20 (4,1)
Troubles psychiatriques	**1 (0,2)**	**2 (1,5)**	**4 (0,8)**
Anxiété	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	**19 (4,0)**	**8 (6,2)**	**17 (3,5)**
Érythème	5 (1,0)	2 (1,5)	1 (0,2)
Éruption cutanée	2 (0,4)	2 (3,1)	1 (0,2)

Tableau 11. Sujets (nombre et pourcentage) qui ont présenté des événements indésirables (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement d'induction et le traitement d'entretien de la période à double insu des études sur la colite ulcéreuse chez l'adulte (études M06-826 et M06-827)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab 160 et 80 mg N = 480 n (%)	Placebo N = 483 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	**31 (6,5)**	**36 (7,5)**
Colite ulcéreuse	12 (2,5)	14 (2,9)
Nausées	9 (1,9)	9 (1,9)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	**64 (13,3)**	**38 (7,9)**
Fatigue	10 (2,1)	8 (1,7)
Atteinte pseudogrippale	3 (0,6)	5 (1,0)
Érythème au point d'injection	15 (3,1)	3 (0,6)
Douleur au point d'injection	11 (2,3)	12 (2,5)
Prurit au point d'injection	9 (1,9)	2 (0,4)
Réaction au point d'injection	11 (2,3)	2 (0,4)
Enflure au point d'injection	5 (1,0)	0 (0,0)
Malaise	5 (1,0)	2 (0,4)
Œdème périphérique	5 (1,0)	1 (0,2)
Pyrexie	3 (0,6)	9 (1,9)
Infections et infestations	**40 (8,3)**	**42 (8,7)**
Grippe	0 (0,0)	5 (1,0)
Rhinopharyngite	9 (1,9)	7 (1,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (1,0)	7 (1,4)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	**12 (2,5)**	**12 (2,5)**
Arthralgie	5 (1,0)	4 (0,8)
Troubles du système nerveux	**19 (4,0)**	**28 (5,8)**
Céphalées	10 (2,1)	22 (4,6)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	**38 (7,9)**	**29 (6,0)**
Érythème	6 (1,3)	2 (0,4)
Prurit	5 (1,0)	5 (1,0)
Éruption cutanée	7 (1,5)	5 (1,0)

Des événements indésirables graves ayant entraîné l'hospitalisation ont été signalés chez 18 % (67/379) des patients traités par l'adalimumab, comparativement à 26 % (56/214) des patients recevant le placebo, après ajustement pour les années-patients à risque.

Durant les études cliniques contrôlés à double insu, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) ont été : chez les patients adultes recevant l'adalimumab à raison de 160 et de 80 mg pendant le traitement d'induction, la colite ulcéreuse (n = 35, 7,3 %) et la rhinopharyngite (n = 26, 5,4 %); chez les patients recevant l'adalimumab pendant le traitement d'entretien, la colite ulcéreuse (n = 38, 16,2 %), la rhinopharyngite (n = 26, 11,1 %), la douleur abdominale (n = 17, 7,3 %) et l'arthralgie (n = 17, 7,3 %). Deux cas graves de leucopénie ont été signalés chez les 480 patients traités par l'adalimumab, dont 1 cas sérieux. Le patient qui avait une leucopénie sérieuse, considérée comme secondaire à la prise de 6-MP, présentait également une infection virale.

Durant les études cliniques contrôlés à double insu, l'événement indésirable grave le plus fréquent après ajustement pour l'exposition, signalé chez plus de 1 patient et survenant plus souvent chez les patients traités par l'adalimumab que chez ceux recevant le placebo, était la thrombose veineuse profonde (2 patients; 4 %; 1,12 événement par 100 années-patients).

Durant les études cliniques contrôlés à double insu, les événements indésirables graves signalés chez plus de 1 patient et survenant plus souvent chez les patients traités par l'adalimumab que chez ceux recevant le placebo étaient, après ajustement pour l'exposition, la thrombose veineuse profonde (3 patients; 0,6 %; 1,68 événement par 100 années-patients) ainsi que la constipation, la leucopénie et la fatigue (2 patients; 0,4 %; 1,12 événement par 100 années-patients).

L'événement indésirable le plus souvent associé à l'interruption du traitement et signalé chez plus de 1 patient durant le traitement d'induction et le traitement d'entretien était la colite ulcéreuse (n = 18 [3,8 %] et n = 8 [3,4 %], respectivement).

Hidradénite suppurée

L'emploi de l'adalimumab a été évalué chez 727 adultes atteints d'hidradénite suppurée dans le cadre de 3 études contrôlées par placebo et de 1 étude de prolongation ouverte.

Le Tableau 12 résume les effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1 % des patients atteints d'hidradénite suppurée et traités par l'adalimumab durant la période contrôlée par placebo de ces études.

Tableau 12. Sujets (nombre et pourcentage) qui ont présenté des événements indésirables (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude dans le cadre des études comparatives sur l'hidradénite suppurée (études M10-467, M11-313 et M11-810)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab 40 mg aux 2 sem. N = 52 n (%)	Adalimumab 40 mg 1 f.p.s. N = 367 n (%)	Placebo N = 366 n (%)
Troubles oculaires			
Cataracte	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Conjonctivite	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vision trouble	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux			
Douleur abdominale	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
Douleur abdominale haute	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhée	1 (1,9)	8 (2,2)	3 (0,8)
Nausées	1 (1,9)	6 (1,6)	8 (2,2)
Vomissements	1 (1,9)	3 (0,8)	3 (0,8)
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Asthénie	0 (0,0)	1 (0,3)	5 (1,4)
Frissons	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,3)
Fatigue	1 (1,9)	4 (1,1)	4 (1,1)
Érythème au point d'injection	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Douleur au point d'injection	0 (0,0)	6 (1,6)	6 (1,6)
Prurit au point d'injection	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Réaction au point d'injection	1 (1,9)	3 (0,8)	1 (0,3)
Œdème	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pyrexie	1 (1,9)	1 (0,3)	1 (0,3)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab 40 mg aux 2 sem. N = 52 n (%)	Adalimumab 40 mg 1 f.p.s. N = 367 n (%)	Placebo N = 366 n (%)
Infections et infestations			
Bronchite	0 (0,0)	2 (0,5)	5 (1,4)
Cellulite	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,1)
Gastroentérite	1 (1,9)	2 (0,5)	0 (0,0)
Infection par Herpès simplex	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (0,3)
Infection localisée	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
Rhinopharyngite	3 (5,8)	11 (3,0)	9 (2,5)
Pneumonie	1 (1,9)	0 (0,0)	3 (0,8)
Infection cutanée bactérienne	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abcès dentaire	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (5,8)	7 (1,9)	6 (1,6)
Infection des voies urinaires	0 (0,0)	3 (0,8)	4 (1,1)
Infection vaginale	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs			
Arthralgie	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Douleur aux extrémités	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	1 (1,9)	6 (1,6)	1 (0,3)
Dysgueusie	1 (1,9)	2 (0,5)	0 (0,0)
Céphalées	4 (7,7)	17 (4,6)	11 (3,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	0 (0,0)	4 (1,1)	2 (0,5)
Dyspnée	1 (1,9)	1 (0,3)	1 (0,3)
Pneumopathie interstitielle	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Congestion nasale	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur oropharyngée	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
Éternuements	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Hidradénite	2 (3,8)	11 (3,0)	16 (4,4)
Prurit	2 (3,8)	2 (0,5)	1 (0,3)
Prurit généralisé	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

f.p.s. = fois par semaine

Psoriasis

L'adalimumab a été évalué chez 1696 patients atteints de psoriasis dans le cadre d'études contrôlées par placebo et d'études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de psoriasis qui ont reçu de l'adalimumab s'est révélé semblable à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les résultats de l'évaluation de l'innocuité de l'adalimumab dans le cadre de l'étude ouverte à long terme concordent avec le profil d'innocuité de l'adalimumab observé lors d'autres études sur le psoriasis. Le Tableau 13 résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients atteints de psoriasis qui ont reçu une dose initiale d'adalimumab de 80 mg, suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines, comparativement au placebo et au MTX.

Tableau 13. Sujets (nombre et pourcentage) qui ont présenté des événements indésirables (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude dans le cadre des études contrôlées sur le psoriasis (études M03-656, M04-716 et M02-528)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab 1 x 80 mg, puis 40 mg par voie s.-c. aux 2 sem. N = 966 n (%)	Placebo + MTX N = 613 n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	10 (1,0)	11 (1,8)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Réaction au point d'injection	29 (3,0)	9 (1,5)
Irritation au point d'injection	16 (1,7)	6 (1,0)
Douleur au point d'injection	14 (1,5)	9 (1,5)
Fatigue	10 (1,0)	5 (0,8)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	12 (1,2)	3 (0,5)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	10 (1,0)	3 (0,5)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	19 (2,0)	14 (2,3)

MTX = méthotrexate; s.-c. = sous-cutanée

Uvéite

L'emploi de l'adalimumab a été évalué chez 500 adultes atteints d'uvéite dans le cadre de 2 études contrôlées par placebo et de 1 étude de prolongation ouverte. Le profil d'innocuité de l'adalimumab chez les adultes atteints d'uvéite concordait avec le profil d'innocuité établi de l'adalimumab. Les résultats relatifs à l'innocuité constatés lors de l'étude ouverte à long terme concordent généralement avec le profil d'innocuité connu de l'adalimumab observé lors des études contrôlées sur l'uvéite; les taux d'incidence des événements indésirables graves et sérieux (y compris des infections graves), ajustés en fonction de l'exposition, ont été plus élevés chez les patients qui recevaient en concomitance un corticostéroïde à action générale et un immunosuppresseur. Le Tableau 14 résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des adultes atteints d'uvéite qui ont reçu une dose initiale d'adalimumab de 80 mg, suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines, comparativement au placebo.

Tableau 14. Sujets (nombre et pourcentage) qui ont présenté des événements indésirables (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude dans le cadre des études contrôlées sur l'uvéite chez l'adulte (études M10-877 et M10-880)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab 1 x 80 mg, puis 40 mg par voie s.-c. aux 2 sem. N = 250; n (%)	Placebo N = 250; n (%)
Troubles cardiaques	**6 (2,4)**	**1 (0,4)**
Palpitations	4 (1,6)	1 (0,4)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	**2 (0,8)**	**4 (1,6)**
Acouphènes	1 (0,4)	3 (1,2)
Troubles endocriniens	**5 (2,0)**	**4 (1,6)**
Trouble cushingoïde	3 (1,2)	3 (1,2)
Troubles oculaires	**20 (8,0)**	**20 (8,0)**
Cataracte	3 (1,2)	4 (1,6)
Cataracte sous-capsulaire	3 (1,2)	1 (0,4)
Œdème maculaire cystoïde	3 (1,2)	1 (0,4)
Uvéite	3 (1,2)	6 (2,4)
Troubles gastro-intestinaux	**26 (10,4)**	**17 (6,8)**
Gêne abdominale	3 (1,2)	1 (0,4)
Douleur abdominale haute	4 (1,6)	2 (0,8)
Sécheresse buccale	4 (1,6)	0
Dyspepsie	3 (1,2)	2 (0,8)
Nausées	5 (2,0)	7 (2,8)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab 1 x 80 mg, puis 40 mg par voie s.-c. aux 2 sem. N = 250; n (%)	Placebo N = 250; n (%)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	**50 (20,0)**	**38 (15,2)**
Fatigue	13 (5,2)	11 (4,4)
Ecchymose au point d'injection	2 (0,8)	3 (1,2)
Érythème au point d'injection	4 (1,6)	1 (0,4)
Douleur au point d'injection	10 (4,0)	12 (4,8)
Éruption cutanée au point d'injection	6 (2,4)	1 (0,4)
Enflure au point d'injection	4 (1,6)	0
Malaise	2 (0,8)	4 (1,6)
Œdème périphérique	5 (2,0)	3 (1,2)
Enflure périphérique	3 (1,2)	0
Pyrexie	4 (1,6)	2 (0,8)
Infections et infestations	**51 (20,4)**	**29 (11,6)**
Bronchite	4 (1,6)	3 (1,2)
Grippe	1 (0,4)	3 (1,2)
Rhinopharyngite	14 (5,6)	7 (2,8)
Éruption cutanée pustuleuse	4 (1,6)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (2,8)	3 (1,2)
Infection des voies urinaires	7 (2,8)	5 (2,0)
Examens	**32 (12,8)**	**18 (7,2)**
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	8 (3,2)	1 (0,4)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	7 (2,8)	0
Hausse du taux de créatinine sérique	3 (1,2)	2 (0,8)
Augmentation de la tension artérielle	4 (1,6)	0
Augmentation de la pression intraoculaire	5 (2,0)	3 (1,2)
Gain pondéral	5 (2,0)	2 (0,8)
Augmentation du nombre de globules blancs	3 (1,2)	1 (0,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	**12 (4,8)**	**8 (3,2)**
Diabète sucré	0	4 (1,6)
Augmentation de l'appétit	1 (0,4)	4 (1,6)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab 1 x 80 mg, puis 40 mg par voie s.-c. aux 2 sem. N = 250; n (%)	Placebo N = 250; n (%)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	**39 (15,6)**	**30 (12,0)**
Arthralgie	14 (5,6)	12 (4,8)
Dorsalgie	3 (1,2)	1 (0,4)
Enflure des articulations	2 (0,8)	3 (1,2)
Spasmes musculaires	5 (2,0)	2 (0,8)
Raideur musculosquelettique	3 (1,2)	2 (0,8)
Myalgie	4 (1,6)	3 (1,2)
Douleur aux extrémités	8 (3,2)	1 (0,4)
Troubles du système nerveux	**29 (11,6)**	**16 (6,4)**
Étourdissements	2 (0,8)	4 (1,6)
Céphalées	12 (4,8)	12 (4,8)
Paresthésie	7 (2,8)	1 (0,4)
Tremblements	4 (1,6)	1 (0,4)
Troubles psychiatriques	**24 (9,6)**	**10 (4,0)**
Anxiété	4 (1,6)	0
Insomnie	13 (5,2)	7 (2,8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	**18 (7,2)**	**8 (3,2)**
Toux	5 (2,0)	3 (1,2)
Dyspnée	2 (0,8)	3 (1,2)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	**40 (16,0)**	**36 (14,4)**
Acné	5 (2,0)	7 (2,8)
Alopécie	3 (1,2)	6 (2,4)
Dermatite allergique	3 (1,2)	2 (0,8)
Eczéma	3 (1,2)	1 (0,4)
Érythème	4 (1,6)	3 (1,2)
Hyperhidrose	6 (2,4)	3 (1,2)
Prurit	5 (2,0)	1 (0,4)
Éruption cutanée	3 (1,2)	4 (1,6)
Troubles vasculaires	**12 (4,8)**	**10 (4,0)**
Bouffées de chaleur	4 (1,6)	2 (0,8)
Hypertension	4 (1,6)	3 (1,2)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab 1 x 80 mg, puis 40 mg par voie s.-c. aux 2 sem. N = 250; n (%)	Placebo N = 250; n (%)

s.-c. = sous-cutanée

Durant les études cliniques contrôlées à double insu, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) chez les adultes recevant l'adalimumab étaient les suivants : rhinopharyngite (n = 44, 17,6 %), arthralgie (n = 38, 15,2 %), céphalées (n = 30, 12,0 %), fatigue (n = 26, 10,4 %), infection des voies urinaires (n = 21, 8,4 %), uvéite (n = 20, 8,0 %), dorsalgie (n = 19, 7,6 %), insomnie (n = 18, 7,2 %), toux (n = 18, 7,2 %), douleur oculaire (n = 18, 7,2 %) et infection des voies respiratoires supérieures (n = 15, 6,0 %).

Durant les études cliniques contrôlées à double insu, l'événement indésirable sérieux le plus fréquemment signalé chez plus de 1 patient et survenant plus souvent chez les patients traités par l'adalimumab que chez ceux recevant le placebo était la pneumonie (n = 2). Dans l'ensemble du programme de développement de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite, y compris les études contrôlées à double insu et l'étude de prolongation ouverte, l'événement indésirable sérieux signalé le plus souvent était la cataracte (n = 7 patients).

Durant les études cliniques contrôlées à double insu, les événements indésirables graves signalés chez plus de 1 patient et survenant plus souvent chez les patients traités par l'adalimumab que chez ceux recevant le placebo étaient la diarrhée (n = 2) et la pneumonie (n = 2). Dans l'ensemble du programme de développement de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite, y compris les études contrôlées à double insu et l'étude de prolongation ouverte, les événements indésirables graves signalés le plus souvent étaient l'hypertension (n = 5 patients), la pneumonie, l'infection des voies urinaires, la réduction de l'acuité visuelle et une perte visuelle grave (n = 4 patients dans chaque cas).

Autres effets indésirables fréquents au cours des études cliniques

Les autres effets indésirables du médicament signalés à une fréquence d'au moins 1 % durant les études cliniques pour les différentes indications étaient, entre autres :

Troubles oculaires : conjonctivite, déficience visuelle

Troubles rénaux et urinaires : hématurie, insuffisance rénale

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire

Tableau 15. Sujets (nombre et pourcentage) qui ont présenté des événements (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant la période contrôlée par placebo et à double insu de l'étude sur l'AJI polyarticulaire (étude DE038)

Classification par système et organe / Terme privilégié Terme privilégié selon MedDRA 12.1	Avec MTX		Sans MTX		Avec et sans MTX	
	Placebo N = 37 n (%)	Adalimumab N = 38 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	Adalimumab N = 30 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	Adalimumab N = 68 n (%)
Tout événement indésirable ayant au moins un lien possible	17 (45,9)	22 (57,9)	9 (32,1)	16 (53,3)	26 (40,0)	38 (55,9)
Troubles du sang et du système lymphatique	0	2 (5,3)	0	1 (3,3)	0	3 (4,4)
Leucopénie	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Neutropénie	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Otalgie	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Troubles gastro-intestinaux	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Gastroduodénite	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Vomissements	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	10 (27,0)	15 (39,5)	6 (21,4)	11 (36,7)	16 (24,6)	26 (38,2)
Réaction au point d'application	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Fatigue	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Symptômes pseudogrippaux	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Érythème au point d'injection	1 (2,7)	2 (5,3)	0	1 (3,3)	1 (1,5)	3 (4,4)
Hématome au point d'injection	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Hypersensibilité au point d'injection	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Douleur au point d'injection	7 (18,9)	7 (18,4)	3 (10,7)	9 (30,0)	10 (15,4)	16 (23,5)
Prurit au point d'injection	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)

Classification par système et organe / Terme privilégié Terme privilégié selon MedDRA 12.1	Avec MTX		Sans MTX		Avec et sans MTX	
	Placebo N = 37 n (%)	Adalimumab N = 38 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	Adalimumab N = 30 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	Adalimumab N = 68 n (%)
Réaction au point d'injection	1 (2,7)	7 (18,4)	1 (3,6)	3 (10,0)	2 (3,1)	10 (14,7)
Douleur	0	1 (2,6)	2 (7,1)	2 (6,7)	2 (3,1)	3 (4,4)
Pyrexie	0	2 (5,3)	0	0	0	2 (2,9)
Troubles du système immunitaire	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Hypersensibilité	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Infections et infestations	7 (18,9)	10 (26,3)	3 (10,7)	6 (20,0)	10 (15,4)	16 (23,5)
Amygdalite aiguë	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Bronchite	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
Infection de l'oreille	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Folliculite	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Infection fongique	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Infection par Herpès simplex	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Infection herpétique	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Impétigo	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Grippe	0	1 (2,6)	1 (3,6)	1 (3,3)	1 (1,5)	2 (2,9)
Molluscum contagiosum	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Herpès buccal	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Paronychie	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Pharyngo-amygdalite	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
Rhinite	0	2 (5,3)	0	1 (3,3)	0	3 (4,4)
Sinusite	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Infection cutanée à staphylocoque	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (5,4)	3 (7,9)	0	2 (6,7)	2 (3,1)	5 (7,4)

Classification par système et organe / Terme privilégié Terme privilégié selon MedDRA 12.1	Avec MTX		Sans MTX		Avec et sans MTX	
	Placebo N = 37 n (%)	Adalimumab N = 38 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	Adalimumab N = 30 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	Adalimumab N = 68 n (%)
Infection des voies urinaires	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Infection virale	1 (2,7)	3 (7,9)	0	0	1 (1,5)	3 (4,4)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Lésion, empoisonnement et complications liées à une intervention	1 (2,7)[a]	0[a]	1 (3,6)[a]	0[a]	2 (3,1)[a]	0[a]
Excoriation[b]	1 (2,7)	4 (10,5)	1 (3,6)	3 (10,0)	2 (3,1)	7 (10,3)
Blessure	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Égratignure	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Examens	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Augmentation du nombre de lymphocytes	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Réduction du nombre de neutrophiles	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Anomalie enzymatique	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	3 (8,1)	1 (2,6)	0	1 (3,3)	3 (4,6)	2 (2,9)
Arthralgie	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Douleur à l'aine	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Arthrite juvénile	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Polyarthrite rhumatoïde	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Troubles du système nerveux	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
Céphalées	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
Troubles rénaux et urinaires	0	0	2 (7,1)	0	2 (3,1)	0
Dysurie	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0

Classification par système et organe / Terme privilégié Terme privilégié selon MedDRA 12.1	Avec MTX		Sans MTX		Avec et sans MTX	
	Placebo N = 37 n (%)	Adalimumab N = 38 n (%)	Placebo N = 28 n (%)	Adalimumab N = 30 n (%)	Placebo N = 65 n (%)	Adalimumab N = 68 n (%)
Protéinurie	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	0	2 (5,3)	0	1 (3,3)	0	3 (4,4)
Asthme	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Toux	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Épistaxis	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	1 (2,7)[a]	1 (2,6)[a]	0	1 (3,3)[a]	1 (1,5)[a]	2 (2,9)[a]
Acné	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Dermatite	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Éruption cutanée[b]	0	1 (2,6)	0	2 (6,7)	0	3 (4,4)
Éruption cutanée papuleuse	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Lésion cutanée	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)

[a] Le total comprend uniquement les valeurs pour les effets indésirables qui étaient considérés par le chercheur comme ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude.

[b] Ces effets indésirables n'ont pas été considérés comme ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude d'après l'évaluation du chercheur, mais ils étaient considérés comme plus fréquents chez les patients recevant l'adalimumab que chez ceux recevant le placebo dans le cadre de l'étude.

MTX = méthotrexate

Dans le cadre de l'étude DE038 sur l'adalimumab menée chez 171 patients atteints d'AJI polyarticulaire et âgés de 4 à 17 ans, on a observé des événements indésirables graves chez 28 % des patients recevant l'adalimumab, notamment : neutropénie, pharyngite à streptocoque, hausses des taux d'aminotransférases, zona, myosite, métrorragie et appendicite. On a observé des cas d'infections graves chez 6,4 % des patients recevant l'adalimumab, dont les suivants : zona, appendicite, pneumonie, infection des voies urinaires, pharyngite à streptocoque, infection virale et cervicite. En tout, 45 % des patients recevant l'adalimumab avec ou sans MTX en concomitance ont eu une infection pendant les 16 premières semaines de traitement (voir la section 7, Mises en garde et précautions, Infections). Un granulome annulaire a été signalé chez 2 patients (voir la section 7, Mises en garde et précautions, Cancers).

Durant la période à double insu de l'étude DE038, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) observés chez les patients atteints d'AJI et traités par l'adalimumab étaient les suivants : infection virale (18 %), douleur au point d'injection (18 %), infection des voies respiratoires supérieures (16 %), réaction au point d'injection (15 %), contusion (13 %), excoriation (10 %), rhinite (7 %), vomissements (6 %) et hypersensibilité au médicament (6 %).

Tout au long de l'étude DE038, 6 % des patients ont présenté des réactions allergiques légères ou modérées, principalement des réactions d'hypersensibilité localisées et de l'urticaire (voir la section 7, Mises en garde et précautions, Réactions d'hypersensibilité).

Dans cette même étude, 10 % des patients recevant l'adalimumab qui ne présentaient pas d'anticorps anti-ADN double brin au départ présentaient de tels anticorps après 48 semaines de traitement (voir la section 8.1, Effets indésirables, Aperçu des effets indésirables, Immunogénicité, Enfants).

Dans l'étude M10-444, l'adalimumab a été étudié chez 32 patients atteints d'AJI polyarticulaire qui avaient entre 2 ans et moins de 4 ans ou 4 ans et plus et pesaient moins de 15 kg. Le profil d'innocuité dans cette population de patients était semblable à celui observé dans l'étude DE038.

Dans cette même étude (M10-444), 78 % des patients ont contracté une infection pendant le traitement par l'adalimumab. Les infections comprenaient la rhinopharyngite, la bronchite, les infections des voies respiratoires supérieures et l'otite moyenne, et elles étaient principalement d'intensité légère ou modérée. Des infections graves, notamment des cas de carie dentaire, de gastroentérite à rotavirus et de varicelle, ont été observées chez 9 % des patients traités par l'adalimumab dans le cadre de l'étude.

Des réactions allergiques non graves, entre autres de l'urticaire et des éruptions cutanées intermittentes, ont été observées chez 6 % des patients de l'étude M10-444; toutes ces réactions étaient d'intensité légère.

Maladie de Crohn chez l'enfant

Les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des enfants ayant reçu de l'adalimumab pour le traitement de la maladie de Crohn (étude M06-806) sont présentés au Tableau 16.

Tableau 16. Sujets (nombre et pourcentage) qui ont présenté des événements indésirables (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude et qui ont reçu une dose de médicament à double insu 1 fois toutes les 2 semaines dans le cadre de l'étude sur la maladie de Crohn chez l'enfant (étude M06-806)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Dose élevée 40 mg aux 2 sem. N = 52 n (%)	Dose faible 20 mg aux 2 sem. N = 50 n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique	**3 (5,8)**	**1 (2,0)**
Leucopénie	2 (3,8)	0
Lymphadénite	1 (1,9)	0
Neutropénie	1 (1,9)	0
Thrombocytose	0	1 (2,0)
Troubles oculaires	**1 (1,9)**	**1 (2,0)**
Conjonctivite	0	1 (2,0)
Vision trouble	1 (1,9)	0
Troubles gastro-intestinaux	**2 (3,8)**	**3 (6,0)**
Douleur abdominale	0	1 (2,0)
Maladie de Crohn	0	1 (2,0)
Diarrhée	1 (1,9)	0
Nausées	1 (1,9)	0
Pancréatite aiguë	0	1 (2,0)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	**10 (19,2)**	**7 (14,0)**
Érythème au point d'injection	1 (1,9)	1 (2,0)
Douleur au point d'injection	2 (3,8)	1 (2,0)
Prurit au point d'injection	0	1 (2,0)
Éruption cutanée au point d'injection	0	1 (2,0)
Réaction au point d'injection	4 (7,7)	2 (4,0)
Enflure au point d'injection	0	1 (2,0)
Sensation de chaleur au point d'injection	0	1 (2,0)
Nodule	1 (1,9)	0
Douleur	1 (1,9)	0
Pyrexie	2 (3,8)	1 (2,0)
Douleur sus-pubienne	0	1 (2,0)
Infections et infestations	**6 (11,5)**	**11 (22,0)**
Amygdalite aiguë	0	1 (2,0)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Dose élevée 40 mg aux 2 sem. N = 52 n (%)	Dose faible 20 mg aux 2 sem. N = 50 n (%)
Abcès de Bartholin	0	1 (2,0)
Cellulite pharyngée	0	1 (2,0)
Folliculite	1 (1,9)	0
Infection fongique	0	1 (2,0)
Histoplasmose disséminée	1 (1,9)	0
Rhinopharyngite	1 (1,9)	1 (2,0)
Candidose buccale	1 (1,9)	0
Otite externe	0	1 (2,0)
Otite moyenne	0	1 (2,0)
Coqueluche	0	1 (2,0)
Pharyngite	1 (1,9)	0
Pharyngite à streptocoque	0	3 (6,0)
Infection à staphylocoque	0	1 (2,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	0	2 (4,0)
Infection des voies urinaires	1 (1,9)	0
Pharyngite virale	0	1 (2,0)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	2 (3,8)	2 (4,0)
Mycose vulvo-vaginale	1 (1,9)	1 (2,0)
Lésion, empoisonnement et complications liées à une intervention	**1 (1,9)**	**0**
Contusion	1 (1,9)	0
Examens	**4 (7,7)**	**3 (6,0)**
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	1 (1,9)	2 (4,0)
Présence d'anticorps antinucléaires	1 (1,9)	0
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	1 (1,9)	0
Hausse des taux des enzymes hépatiques	1 (1,9)	0
Diminution du nombre de globules blancs	0	1 (2,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	**0**	**1 (2,0)**
Hypertriglycéridémie	0	1 (2,0)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	**3 (5,8)**	**1 (2,0)**
Arthralgie	1 (1,9)	0

Classification par système et organe / Terme privilégié	Dose élevée 40 mg aux 2 sem. N = 52 n (%)	Dose faible 20 mg aux 2 sem. N = 50 n (%)
Arthrite	1 (1,9)	0
Spasmes musculaires	0	1 (2,0)
Scoliose	1 (1,9)	0
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)	**2 (3,8)**	**1 (2,0)**
Papillome cutané	2 (3,8)	1 (2,0)
Troubles du système nerveux	**2 (3,8)**	**4 (8,0)**
Céphalées	2 (3,8)	1 (2,0)
Hypoesthésie	0	1 (2,0)
Paresthésie	1 (1,19)	1 (2,0)
Syndrome des jambes sans repos	0	1 (2,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	**5 (9,6)**	**2 (4,0)**
Asthme	1 (1,19)	0
Toux	4 (7,7)	1 (2,0)
Dyspnée	1 (1,19)	0
Douleur oropharyngée	3 (5,8)	1 (2,0)
Rhinorrhée	0	1 (2,0)
Congestion sinusale	1 (1,19)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	**8 (15,4)**	**2 (4,0)**
Acné	1 (1,19)	0
Alopécie	1 (1,19)	0
Sécheresse cutanée	1 (1,19)	0
Érythème	1 (1,19)	0
Ongle incarné	1 (1,19)	0
Leucoplasie	1 (1,19)	0
Réaction allergique de photosensibilité	1 (1,19)	0
Changements pigmentaires post-inflammatoires	1 (1,19)	0
Psoriasis	1 (1,19)	0
Éruption cutanée	1 (1,19)	1 (2,0)
Éruption cutanée érythémateuse	2 (3,8)	0
Éruption cutanée papuleuse	1 (1,19)	0
Fissures cutanées	1 (1,19)	0

Classification par système et organe / Terme privilégié	Dose élevée 40 mg aux 2 sem. N = 52 n (%)	Dose faible 20 mg aux 2 sem. N = 50 n (%)
Réaction cutanée	0	1 (2,0)
Urticaire	1 (1,9)	0

Les événements indésirables graves apparus en cours de traitement ont tous été observés chez 21 % (11/52) des patients ayant reçu la dose élevée de médicament et 20 % (10/50) de ceux ayant reçu la dose faible. Les infections graves se sont déclarées chez 6 % (3/52) des patients ayant reçu la dose élevée et 2 % (1/50) de ceux ayant reçu la dose faible. Les événements indésirables graves signalés dans le groupe ayant reçu la dose élevée comprenaient l'anémie, la maladie de Crohn, l'abcès anal, la gastroentérite et l'histoplasmose disséminée. Dans le groupe ayant reçu la dose faible, ces événements comprenaient la maladie de Crohn, la pancréatite aiguë, l'abcès de Bartholin et la fracture des os du visage.

Au total, 56 % (29/52) des patients ayant reçu la dose élevée et 52 % (26/50) de ceux ayant reçu la dose faible ont présenté une infection (voir aussi la section 7, Mises en garde et précautions, Infections). Dans l'ensemble, des événements indésirables ont été signalés chez 96 % (50/52) des patients ayant reçu la dose élevée et 86 % (43/50) de ceux ayant reçu la dose faible.

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'innocuité de l'adalimumab chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée.

Uvéite chez l'enfant

Le Tableau 17 résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des enfants atteints d'uvéite antérieure non infectieuse chronique associée à une AJI évolutive recevant l'adalimumab en association avec le MTX dans le cadre de l'étude SYCAMORE.

Tableau 17. Nombre et pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables apparus en cours de traitement (fréquence ≥ 1 %) et considérés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude dans le cadre de l'étude SYCAMORE sur l'uvéite chez l'enfant

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab N = 60 n (%)	Placebo N = 300 n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique	**4 (6,7)**	**0**
Lymphadénopathie	3 (5,0)	0
Neutropénie	1 (1,7)	0
Troubles oculaires	**4 (6,7)**	**4 (13,3)**
Exacerbation touchant la chambre antérieure	0	1 (3,3)
Sécheresse oculaire	1 (1,7)	0

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab N = 60 n (%)	Placebo N = 300 n (%)
Inflammation oculaire	1 (1,7)	0
Douleur oculaire	1 (1,7)	0
Uvéite	0	3 (10,0)
Déficience visuelle	1 (1,7)	0
Troubles gastro-intestinaux	**10 (16,7)**	**2 (6,7)**
Douleur abdominale	1 (1,7)	0
Diarrhée	4 (6,7)	0
Intoxication alimentaire	1 (1,7)	0
Nausées	2 (3,3)	0
Vomissements	7 (11,7)	2 (6,7)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	**23 (38,3)**	**5 (16,7)**
Gêne thoracique	1 (1,7)	0
Fatigue	0	1 (3,3)
Symptômes pseudogrippaux	1 (1,7)	0
Érythème au point d'injection	3 (5,0)	1 (3,3)
Masse au point d'injection	2 (3,3)	0
Douleur au point d'injection	5 (8,3)	2 (6,7)
Prurit au point d'injection	3 (5,0)	0
Réaction au point d'injection	6 (10,0)	0
Enflure au point d'injection	3 (5,0)	1 (3,3)
Vésicule au point d'injection	1 (1,7)	0
Malaise	1 (1,7)	0
Pyrexie	8 (13,3)	1 (3,3)
Enflure	1 (1,7)	0
Infections et infestations	**32 (53,3)**	**8 (26,7)**
Infection à *Candida*	1 (1,7)	0
Cellulite	1 (1,7)	0
Conjonctivite virale	1 (1,7)	0
Infection de l'oreille	3 (5,0)	2 (6,7)
Infection oculaire	1 (1,7)	0
Infection à herpès simplex	1 (1,7)	0
Zona	0	1 (3,3)
Impétigo	3 (5,0)	1 (3,3)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab N = 60 n (%)	Placebo N = 300 n (%)
Morsures ou piqûres infectées	1 (1,7)	0
Infection	1 (1,7)	0
Infection localisée	0	1 (3,3)
Infection des voies respiratoires inférieures	8 (13,3)	2 (6,7)
Molluscum contagiosum	2 (3,3)	0
Rhinopharyngite	6 (10,0)	2 (6,7)
Herpès buccal	2 (3,3)	1 (3,3)
Paronychie	2 (3,3)	1 (3,3)
Pharyngite	2 (3,3)	0
Pneumonie	1 (1,7)	0
Rhinite	1 (1,7)	0
Scarlatine	1 (1,7)	0
Infection cutanée	2 (3,3)	0
Infection à staphylocoque	1 (1,7)	0
Infection à streptocoque	1 (1,7)	0
Amygdalite	10 (16,7)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (5,0)	1 (3,3)
Urétrite	0	1 (3,3)
Infection des voies urinaires	6 (10,0)	2 (6,7)
Varicelle	1 (1,7)	0
Infection virale	8 (13,3)	1 (3,3)
Lésion, empoisonnement et complications liées à une intervention	**1 (1,7)**	**0**
Contusion	1 (1,7)	0
Examens	**6 (10,0)**	**1 (3,3)**
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	3 (5,0)	0
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	2 (3,3)	0
Hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines	1 (1,7)	0
Résultat anormal au test de la fonction hépatique	1 (1,7)	0
Réduction du nombre de neutrophiles	0	1 (3,3)
Vitesse de sédimentation globulaire anormale	1 (1,7)	0

Classification par système et organe / Terme privilégié	Adalimumab N = 60 n (%)	Placebo N = 300 n (%)
Résultat positif au test de dépistage des rubulavirus	1 (1,7)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	**3 (5,0)**	**0**
Diminution de l'appétit	2 (3,3)	0
Déshydratation	1 (1,7)	0
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	**5 (8,3)**	**1 (3,3)**
Arthralgie	3 (5,0)	1 (3,3)
Arthrite	1 (1,7)	0
Raideur articulaire	1 (1,7)	0
Douleur aux extrémités	1 (1,7)	0
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)	**4 (6,7)**	**0**
Papillome cutané	4 (6,7)	0
Troubles du système nerveux	**5 (8,3)**	**1 (3,3)**
Céphalées	5 (8,3)	1 (3,3)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	**1 (1,7)**	**0**
Prurit génital	1 (1,7)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	**12 (20,0)**	**2 (6,7)**
Toux	9 (15,0)	2 (6,7)
Gêne nasale	2 (3,3)	0
Douleur oropharyngée	8 (13,3)	0
Toux productive	1 (1,7)	0
Ronflement	1 (1,7)	0
Hypertrophie amygdalienne	1 (1,7)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	**3 (5,0)**	**2 (6,7)**
Dermatite	0	1 (3,3)
Érythème	1 (1,7)	0
Ongle incarné	1 (1,7)	0
Éruption cutanée	1 (1,7)	1 (3,3)

Dans le cadre de l'étude SYCAMORE, l'adalimumab a été étudié chez 90 enfants (répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 pour recevoir l'adalimumab ou un placebo) atteints

d'uvéite antérieure non infectieuse chronique associée à une AJI évolutive. Dans l'ensemble, 22 % des patients traités par l'adalimumab en association avec le MTX ont présenté des événements indésirables sérieux, dont les suivants : varicelle, infection à streptocoque, infection virale, diarrhée, syncope, scarlatine, cellulite, morsures ou piqûres infectées, infection des voies respiratoires inférieures, cataracte, exploration testiculaire, prophylaxie antivirale, intoxication alimentaire et hypertrophie amygdalienne. Des infections graves ont été observées chez 13 % des patients recevant l'adalimumab. Les événements indésirables graves ont été plus fréquents chez les enfants de 4 ans et moins.

Colite ulcéreuse chez l'enfant

Le Tableau 18 résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des enfants atteints de colite ulcéreuse (étude M11-290).

Tableau 18 Sujets (nombre et pourcentage) ayant présenté des effets indésirables (≥ 1 %) apparus en cours de traitement et signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude dans le cadre de l'étude sur la colite ulcéreuse chez l'enfant (étude M11-290)

Classification par système et organe / Terme privilégié Terme privilégié selon MedDRA 22.0	Adalimumab Phase d'induction N = 93 n (%)	Adalimumab Phase d'entretien N = 63 n (%)
Tout événement indésirable ayant au moins un lien possible	**12 (12,9)**	**18 (28,6)**
Troubles du sang et du système lymphatique	**0**	**1 (1,6)**
Anémie	0	1 (1,6)
Troubles cardiaques	**1 (1,1)**	**0**
Péricardite	1 (1,1)	0
Troubles gastro-intestinaux	**4 (4,3)**	**5 (7,9)**
Ulcère aphteux	0	1 (1,6)
Colite ulcéreuse	1 (1,1)	3 (4,8)
Entérite	0	1 (1,6)
Selles fréquentes	1 (1,1)	0
Hematochézie	1 (1,1)	0
Nausées	1 (1,1)	0
Pancréatite	1 (1,1)	0
Vomissements	1 (1,1)	0
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	**3 (3,2)**	**6 (9,5)**
Fatigue	0	2 (3,2)
Érythème au point d'injection	0	1 (1,6)
Inflammation au point d'injection	0	1 (1,6)

Classification par système et organe / Terme privilégié Terme privilégié selon MedDRA 22.0	Adalimumab Phase d'induction N = 93 n (%)	Adalimumab Phase d'entretien N = 63 n (%)
Œdème au point d'injection	0	1 (1,6)
Douleur au point d'injection	1 (1,1)	1 (1,6)
Prurit au point d'injection	0	1 (1,6)
Urticaire au point d'injection	1 (1,1)	1 (1,6)
Malaise	0	1 (1,6)
Pyrexie	1 (1,1)	0
Troubles hépatobiliaires	**1 (1,1)**	**0**
Hyperbilirubinémie	1 (1,1)	0
Infections et infestations	1 (1,1)	1 (1,6)
Méningite aseptique	0	1 (1,6)
Mycose vulvovaginale	1 (1,1)	0
Examens	**1 (1,1)**	**3 (4,8)**
Hausse du taux sanguin de bilirubine	0	1 (1,6)
Hausse du taux de protéine C réactive	1 (1,1)	1 (1,6)
Hausse du nombre d'éosinophiles	0	1 (1,6)
Diminution du nombre de neutrophiles	0	1 (1,6)
Perte de poids	1 (1,1)	0
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	**1 (1,1)**	**1 (1,6)**
Arthralgie	0	1 (1,6)
Douleur aux extrémités	1 (1,1)	0
Troubles du système nerveux	**4 (4,3)**	**3 (4,8)**
Céphalées	3 (3,2)	2 (3,2)
Hypoesthésie	0	1 (1,6)
Perte de conscience	1 (1,1)	0
Migraine	1 (1,1)	0
Paresthésie	1 (1,1)	1 (1,6)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	**0**	**4 (6,3)**
Dermatite	0	1 (1,6)
Érythème	0	1 (1,6)
Éruption cutanée	0	2 (3,2)

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Voici les effets indésirables graves peu fréquents, observés chez moins de 1 % des participants qui ont reçu de l'adalimumab au cours des études cliniques suivantes : études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013 sur la polyarthrite rhumatoïde; étude DE038 sur l'arthrite juvénile idiopathique; études M02-518 et M02-570 sur le rhumatisme psoriasique; études M03-607 et M03-606 sur la spondylarthrite ankylosante; études M02-404 et M02-433 sur le traitement d'entretien de la maladie de Crohn; études M06-826 et M06-827 sur la colite ulcéreuse; études M10-467, M11-313 et M11-810 sur l'hidradénite suppurée; études M03-656, M04-716 et M02-528 sur le psoriasis, et études M10-877 et M10-880 sur l'uvéite chez l'adulte :

Troubles du sang et du système lymphatique	agranulocytose, anémie, éosinophilie, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, neutropénie, pancytopénie
Troubles cardiaques	arythmie supraventriculaire, arrêt cardiaque, douleur thoracique, palpitations
Troubles oculaires	blépharite, diplopie, enflure des yeux
Troubles gastro-intestinaux	douleur abdominale, fistule anale, maladie de Crohn, selles fréquentes, hématochézie, hémorragie hémorroïdale, pancréatite, hémorragie rectale, occlusion de l'intestin grêle
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	mort, douleur thoracique non cardiaque, pyrexie
Troubles hépatobiliaires	nécrose hépatique
Troubles du système immunitaire	hypersensibilité
Infections et infestations	abcès, abcès sur un membre, arthrite bactérienne, bronchite, bronchopneumonie, cellulite, cystite, infection liée au dispositif d'administration, diverticulite, érysipèle, sepsie à *Escherichia*, gastroentérite, herpès génital, infection herpétique, zona, histoplasmose, ulcère cutané infecté, infection, pneumonie lobaire, infection des voies respiratoires inférieures, méningite virale, infection par une bactérie du complexe *Mycobacterium avium*, fasciite nécrosante, abcès périanal, pharyngite, pneumonie, pneumonie à pneumocoque, pyélonéphrite, infection des voies respiratoires, sepsie, choc septique, sinusite, tuberculose, infection des voies urinaires, urosepsie, infection virale, infection de plaie
Lésion, empoisonnement et complications lors d'une intervention	complication de plaie postopératoire
Examens	anticorps anti-ADN double brin, hausse des taux des enzymes hépatiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie[1]

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	arthrite, arthropathie, dorsalgie, faiblesse musculaire, douleur thoracique musculosquelettique, ostéite, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)	carcinome basocellulaire, Lymphome B, cancer du sein, mélanome malin *in situ*, métastases au foie, cancer de l'ovaire, carcinome épidermoïde, séminome testiculaire (pur)
Troubles du système nerveux	clonus, hyperréflectivité, hydrocéphalie, encéphalopathie hypertensive, tremblement intentionnel, sclérose en plaques, paresthésie, tremblements, neuropathie
Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux	avortement spontané
Troubles psychiatriques	état confusionnel
Troubles rénaux et urinaires	nycturie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	dysplasie du col de l'utérus, hyperplasie de l'endomètre
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	bronchospasme, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, pleurésie, pneumonite, insuffisance respiratoire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	psoriasis, psoriasis pustuleux, éruptions cutanées
Troubles chirurgicaux et médicaux	arthrodèse
Troubles vasculaires	collapsus circulatoire, vascularite rhumatoïde

[1] L'hyperglycémie signalée comme un effet indésirable dans le cadre des études cliniques était sans gravité.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Il n'existe aucun test de laboratoire connu qui puisse aider à suivre la réponse du patient ou à reconnaître un éventuel effet indésirable.

Enfants

Dans l'étude sur l'AJI polyarticulaire (étude DE038), des hausses marquées des taux d'ALAT et d'aspartate aminotransférase (ASAT) (de plus de 3 fois la LSN) se sont produites chez 10 des 171 patients (5,8 %) et 5 des 171 patients (2,9 %) recevant l'adalimumab, respectivement. Parmi ces 171 patients, 42 (25 %) ont eu des hausses des taux de créatine phosphokinase (CPK), et chez 10 (5,8 %) de ces 171 patients, les hausses étaient marquées.

Les hausses des taux des enzymes hépatiques étaient plus fréquentes chez les patients recevant l'association adalimumab et MTX que chez ceux recevant l'adalimumab en monothérapie (ALAT : 9,5 % c. 2,3 %; ASAT : 5,9 % c. 0 %).

Aucune hausse des taux d'ALAT ou d'ASAT égale ou supérieure à 3 fois la LSN n'est survenue au cours de l'étude ouverte sur l'adalimumab chez des patients ayant entre 2 ans et moins de 4 ans atteints d'AJI polyarticulaire (étude M10-444).

Au cours de l'étude de phase III sur l'adalimumab d'une durée maximale de 52 semaines menée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn qui visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de 2 doses d'entretien, ajustées en fonction du poids corporel et administrées après un traitement d'induction ajusté en fonction du poids corporel, des hausses du taux d'ALAT jusqu'à au moins 3 fois la limite supérieure de la normale ont été mesurées chez 2,9 % des patients, qui recevaient tous un traitement immunosuppresseur en concomitance au début de l'étude.

Parmi les enfants âgés de 13 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus et atteints de la maladie de Crohn, le taux d'événements indésirables hépatiques s'est élevé à 7,7 % (4/52) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et à 8,0 % (4/50) dans celui ayant reçu la dose faible.

Adultes

Au cours des études cliniques contrôlés sur la polyarthrite rhumatoïde (études DE009, DE011, DE019 et DE031), les hausses du taux d'ALAT étaient semblables dans les groupes adalimumab et placebo. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis peu (moins de 3 ans) (étude DE013), la hausse du taux d'ALAT était plus fréquente chez les patients qui recevaient l'adalimumab en association avec le MTX que chez ceux qui recevaient le MTX seul ou l'adalimumab seul.

Au cours des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique et sur la polyarthrite rhumatoïde, la hausse du taux d'ALAT était plus fréquente chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique que chez ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Au cours des études cliniques contrôlés sur la maladie de Crohn et sur la colite ulcéreuse, les hausses du taux d'ALAT étaient semblables chez les patients des groupes adalimumab et placebo.

Dans le cas de toutes les maladies pour lesquelles l'adalimumab est indiqué, les patients qui présentaient une hausse du taux d'ALAT étaient asymptomatiques; dans la plupart des cas, la hausse était transitoire et le taux est revenu à sa valeur initiale lors de la poursuite du traitement.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés après la commercialisation du produit.

Troubles cardiaques	infarctus du myocarde
Troubles gastro-intestinaux	diverticulite, perforation de l'intestin, pancréatite
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	pyrexie
Troubles hématologiques	thrombocytopénie[1]

Troubles hépatobiliaires	insuffisance hépatique, hépatite, hépatite auto-immune
Réactions d'hypersensibilité	anaphylaxie[1], œdème de Quincke
Troubles du système immunitaire	sarcoïdose
Infections	infections chez les enfants exposés *in utero*, légionellose, listériose, réactivation du virus de l'hépatite B[1]
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	syndrome pseudolupique[1,2]
Néoplasie	lymphome T hépatosplénique[1], leucémie[1], tumeur de Merkel (carcinome neuroendocrinien cutané)
Troubles du système nerveux	accident vasculaire cérébral, troubles démyélinisants (p. ex., syndrome de Guillain-Barré, névrite optique)
Réactions cutanées	alopécie, vasculite cutanée, érythème polymorphe, réaction cutanée lichénoïde[3], apparition ou aggravation d'un psoriasis (y compris d'un psoriasis pustuleux palmoplantaire)[2], syndrome de Stevens-Johnson
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	pneumopathie interstitielle (dont la fibrose pulmonaire), embolie pulmonaire
Troubles vasculaires	thrombose veineuse profonde, vasculite généralisée

[1] Voir la section 7, Mises en garde et précautions.

[2] Voir la section 8.1, Aperçu des effets indésirables.

[3] Survenant chez des patients recevant un inhibiteur du TNF, dont l'adalimumab.

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Des cas d'infections graves et de sepsie, y compris des décès, ont été signalés lors de l'emploi d'inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. Bon nombre des infections graves ont touché des patients qui recevaient un traitement immunosuppresseur concomitant, facteur qui, ajouté à la polyarthrite rhumatoïde, pourrait prédisposer aux infections. Des cas de tuberculose et d'infections opportunistes envahissantes imputables à un champignon ont été observés chez des patients qui recevaient des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

D'après les analyses pharmacocinétiques réalisées à partir de données provenant d'une population de plus de 1200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'administration concomitante de MTX et d'adalimumab a eu un effet intrinsèque sur la clairance apparente (Cl/F) de l'adalimumab (voir la section 9.4, Interactions médicament-médicament). Comme prévu, la

clairance apparente de l'adalimumab tend à augmenter avec le poids corporel et en présence d'anticorps anti-adalimumab.

D'autres facteurs de moindre importance ont également été mis en évidence : la clairance apparente du produit devrait augmenter chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde après l'administration de doses inférieures à la dose recommandée et en présence de taux élevés de facteur rhumatoïde ou de protéine C réactive (CRP). Il est peu probable que ces facteurs aient une portée clinique notable.

L'emploi d'AMGEVITA et de l'adalimumab a été évalué chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient en concomitance du MTX (voir la section 14.1, Études cliniques par indication). Les données obtenues n'incitent pas à penser qu'il faille adapter la posologie d'AMGEVITA ou du MTX.

9.3 Interactions médicament-comportement

Il se peut qu'AMGEVITA réduise un peu la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser de la machinerie. L'administration d'AMGEVITA peut entraîner des étourdissements (notamment, vertiges, troubles de la vue et fatigue).

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments du tableau suivant se base soit sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 19 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Abatacept	L'emploi concomitant d'inhibiteurs du TNF et de l'abatacept a été associé à un risque accru d'infections, notamment d'infections graves, comparativement à l'emploi d'inhibiteurs du TNF utilisés seuls, et n'a montré aucun bienfait clinique supplémentaire. Par conséquent, l'emploi concomitant d'inhibiteurs du TNF et de l'abatacept n'est pas recommandé.
Anakinra	L'emploi concomitant d'anakinra (un antagoniste de l'interleukine 1) et d'un autre inhibiteur du TNF a été associé à un risque accru d'infections graves et de neutropénie, sans aucun bienfait supplémentaire comparativement à ces médicaments utilisés seuls. Par conséquent, l'emploi concomitant d'anakinra et d'autres inhibiteurs du TNF, dont AMGEVITA, peut également entraîner des effets toxiques semblables (voir la section 7, Mises en garde et précautions, Généralités, Administration concomitante d'ARMM biologiques ou d'inhibiteurs du TNF).

Nom du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Substrats du cytochrome P450 (CYP450)	La production des enzymes du CYP450 peut être inhibée par une augmentation des taux de cytokines (p. ex., TNF-alpha, IL-6) en présence d'une inflammation chronique. Il est possible qu'une molécule ayant un effet antagoniste sur les cytokines, comme l'adalimumab, influe sur l'expression des enzymes du CYP450. Par conséquent, lorsqu'on amorce ou interrompt un traitement par AMGEVITA chez des patients recevant des substrats du CYP450 ayant une marge thérapeutique étroite, il est recommandé de surveiller l'effet (p. ex., warfarine) ou les concentrations du médicament (p. ex., cyclosporine ou théophylline) et d'ajuster au besoin la dose du médicament en question.
Méthotrexate (MTX)	Après l'administration d'adalimumab à 21 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient un traitement stable par le MTX, aucune altération statistiquement significative de la courbe des concentrations sériques de MTX n'a été constatée. En revanche, la prise de doses uniques et multiples de MTX s'est traduite par une réduction respective de 29 % et de 44 % de la clairance apparente de l'adalimumab (le médicament biologique de référence) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (voir la section 14.1, Études cliniques par indication).
Autres	Les interactions entre l'adalimumab et d'autres médicaments que le MTX n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études de pharmacocinétique systématiques. Aucun problème d'innocuité n'a été constaté lors des études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, où l'adalimumab a été administré en concomitance avec des ARMM courants (sulfasalazine, hydroxychloroquine ou léflunomide, et sels d'or par voie parentérale), des glucocorticoïdes, des salicylés, des AINS ou des analgésiques. Il n'existe aucune donnée sur d'autres ARMM, et les patients ayant déjà été traités par des alkylants (comme le cyclophosphamide) ont été exclus des études.

ARMM = antirhumatismaux modificateurs de la maladie; MTX = méthotrexate; TNF = facteur de nécrose tumorale

9.5 Interaction médicament-aliment

AMGEVITA s'administre par injection sous-cutanée. L'étude des interactions avec les aliments est donc sans objet.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre le médicament et les plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Il n'existe aucun examen de laboratoire connu qui puisse aider à suivre la réponse du patient ou à reconnaître un éventuel effet indésirable.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1. On a créé cette immunoglobuline par technologie d'expression des phages (« phage display »), qui a permis d'insérer des régions variables complètement humaines dans les chaînes lourdes et légères de l'IgG1, conférant ainsi la spécificité pour le facteur de nécrose tumorale (TNF) humain, ainsi que des séquences humaines pour les chaînes lourdes et les chaînes légères kappa de l'IgG1.

L'adalimumab a une grande affinité pour le facteur de nécrose tumorale soluble (TNF alpha) auquel il se lie spécifiquement, mais pas pour la lymphotoxine (TNF bêta). L'adalimumab est produit par technologie de recombinaison de l'ADN dans un système d'expression de cellules de mammifères. Il est formé de 1 330 acides aminés et a une masse moléculaire d'environ 148 kilodaltons.

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF-alpha et l'empêche d'interagir avec les récepteurs p55 et p75 du TNF ancrés à la surface des cellules. Mis en présence du complément *in vitro*, l'adalimumab provoque également la lyse des cellules qui expriment le TNF à leur surface. L'adalimumab ne se lie pas à la lymphotoxine (TNF-bêta) et ne l'inactive pas. Le TNF est une cytokine naturelle qui participe aux réactions inflammatoires et immunitaires normales. Les taux de TNF sont anormalement élevés dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, y compris d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante; cette hausse joue un rôle important dans le dérèglement du processus inflammatoire et la destruction des articulations qui sont caractéristiques de ces maladies. La concentration élevée de TNF dans les plaques psoriasiques contribue à la réponse inflammatoire, à la prolifération et à la maturation réduite des kératinocytes ainsi qu'à la survenue des lésions vasculaires caractéristiques de la maladie. Le taux de TNF est également plus élevé dans les lésions causées par l'hidradénite suppurée.

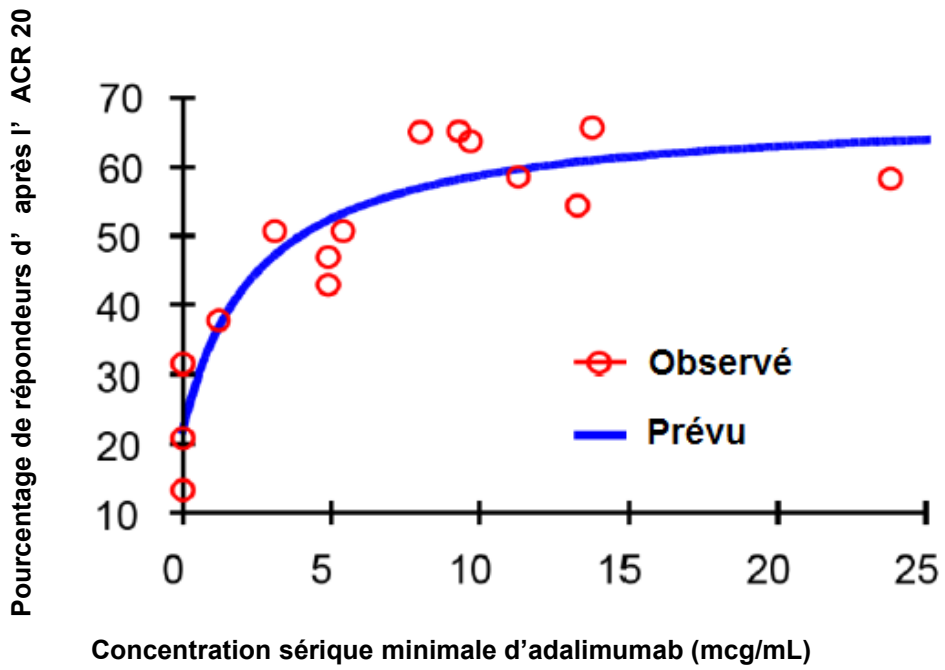
L'adalimumab module, en outre, les réponses biologiques déclenchées ou régulées par le TNF, entre autres les changements dans la concentration des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1 et ICAM-1; la concentration nécessaire pour obtenir 50 % de l'inhibition maximale [CI_{50}] est de 1 à 2 x 10^{-10} M pour l'adalimumab, le médicament biologique de référence).

10.2 Pharmacodynamie

Après l'administration de l'adalimumab aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une baisse rapide des concentrations des réactants de la phase aiguë de l'inflammation (CRP et vitesse de sédimentation) et des cytokines sériques (IL-6) par rapport au départ a été constatée. Une diminution rapide des taux de CRP a aussi été observée chez les patients atteints de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse et d'hidradénite suppurée. Les taux sériques des métalloprotéinases matricielles (MMP-1 et MMP-3) en cause dans le remodelage tissulaire responsable de la destruction du cartilage avaient également baissé après l'administration de l'adalimumab.

La relation entre la concentration sérique d'adalimumab et l'efficacité mesurée au moyen des critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR 20) semble obéir à l'équation de l'effet maximum (E_{max}) de Hill, comme l'illustre la Figure 1.

Figure 1. Relation entre la concentration sérique d'adalimumab et l'efficacité, mesurée à l'aide des critères de réponse ACR 20 de l'American College of Rheumatology



L'évaluation de la concentration nécessaire pour obtenir 50 % de l'effet maximal (CE_{50}), qui se situe entre 0,8 et 1,4 mcg/mL, a été réalisée par modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique du nombre d'articulations enflées, du nombre d'articulations sensibles et de la réponse ACR 20 chez les participants aux études de phases II et III sur l'adalimumab.

10.3 Pharmacocinétique

Enfants

À la suite de l'administration de 24 mg/m^2 (jusqu'à un maximum de 40 mg) d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines à des enfants âgés de 4 à 17 ans et atteints d'AJI polyarticulaire, les concentrations sériques minimales moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées entre les semaines 20 et 48) étaient de 5,5 ± 5,6 mcg/mL (coefficient de variation [CV] de 102 %) chez les patients recevant l'adalimumab en monothérapie et de 10,9 ± 5,2 mcg/mL (CV de 47,7 %) chez ceux recevant l'adalimumab en concomitance avec le MTX. Chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire ayant entre 2 ans et moins de 4 ans ou 4 ans et plus et pesant moins de 15 kg qui recevaient 24 mg/m^2 d'adalimumab, les concentrations sériques minimales moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre étaient de 6,0 ± 6,1 mcg/mL (CV de 101 %) chez les patients recevant l'adalimumab en monothérapie et de 7,9 ± 5,6 mcg/mL (CV de 71,2 %) chez ceux recevant l'adalimumab en association avec le MTX.

Chez des enfants de 13 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus et atteints de la maladie de Crohn fortement évolutive et/ou qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui avaient présenté une intolérance à un traitement classique, la concentration sérique minimale moyenne ± écart-

type d'adalimumab mesurée à la semaine 4 était de 15,7 ± 6,64 mcg/mL après l'administration de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2. Les concentrations minimales moyennes ± écart-type d'adalimumab mesurées à la semaine 4 étaient de 17,2 ± 6,67 mcg/mL (n = 45) chez les patients qui n'avaient jamais reçu d'infliximab et de 14,4 ± 6,40 mcg/mL (n = 51) chez ceux qui avaient déjà reçu de l'infliximab.

Chez les patients qui ont continué de recevoir le traitement à double insu après la répartition aléatoire, les concentrations minimales moyennes ± écart-type d'adalimumab à la semaine 52 étaient de 9,43 ± 4,98 mcg/mL après l'administration de 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines et de 3,59 ± 2,91 mcg/mL après l'administration de 20 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines. Chez les patients qui ont continué de recevoir le traitement à double insu après la répartition aléatoire et qui n'avaient jamais reçu d'infliximab, les concentrations minimales moyennes ± écart-type d'adalimumab à la semaine 52 étaient de 12,0 ± 3,89 mcg/mL (n = 11) et de 3,06 ± 2,02 mcg/mL (n = 10) dans les groupes ayant reçu, respectivement, la dose élevée et la dose faible. Quant aux patients qui ont continué de recevoir le traitement à double insu après la répartition aléatoire et qui avaient déjà reçu de l'infliximab, les concentrations minimales moyennes ± écart-type d'adalimumab à la semaine 52 étaient de 6,85 ± 4,72 mcg/mL (n = 11) et de 4,27 ± 2,82 mcg/mL (n = 8) dans les groupes ayant reçu, respectivement, la dose élevée et la dose faible.

L'exposition à l'adalimumab chez les adolescents atteints d'hidradénite suppurée a été estimée à partir des données pharmacocinétiques recueillies auprès d'enfants traités pour d'autres indications (psoriasis chez l'enfant, AJI, maladie de Crohn chez l'enfant et arthrite avec enthésite) en utilisant des méthodes de modélisation et de simulation pharmacocinétiques. Les concentrations sériques d'adalimumab chez les adolescents atteints d'hidradénite suppurée qui suivent le schéma posologique recommandé devraient être similaires à celles observées chez les adultes atteints d'hidradénite suppurée (concentration minimale à l'état d'équilibre d'environ 8 à 10 mcg/mL).

L'exposition à l'adalimumab chez les enfants atteints d'uvéite a été estimée à partir des données pharmacocinétiques obtenues chez des enfants traités pour d'autres indications (N = 524) (psoriasis chez l'enfant [patients âgés de 5 à 18 ans, n = 109], AJI [patients âgés de 2 à 17 ans, n = 181], maladie de Crohn chez l'enfant [patients âgés de 6 à 17 ans, n = 189] et arthrite liée à l'enthésite [patients âgés de 6 à 18 ans, n = 45]) en utilisant des méthodes de modélisation et de simulation pharmacocinétiques. On ne dispose d'aucune donnée d'exposition clinique quant à l'utilisation d'une dose d'attaque chez l'enfant de moins de 6 ans. Selon les données d'exposition estimées, une dose d'attaque administrée sans méthotrexate pourrait entraîner une augmentation initiale de l'exposition générale.

Après l'administration sous-cutanée d'une dose, calculée en fonction du poids, de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les 2 semaines à des enfants atteints de colite ulcéreuse, la concentration sérique minimale moyenne d'adalimumab à l'état d'équilibre a été de 5,01 ± 3,28 mcg/mL à la semaine 52. Chez les patients ayant reçu 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les semaines, la concentration sérique minimale moyenne d'adalimumab à l'état d'équilibre (± É.-T.) a été de 15,7 ± 5,60 mcg/mL à la semaine 52.

Adultes

Le comportement pharmacocinétique d'une dose unique d'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a été établi grâce à plusieurs études comportant l'injection intraveineuse de doses allant de 0,25 à 10,0 mg/kg. Le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{éq}$) varie entre 4,7 et 6,0 L. La clairance générale de l'adalimumab est d'environ 12 mL/h. La

demi-vie terminale moyenne est d'environ 2 semaines et varie entre 10 et 20 jours suivant les études. Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab administré par injection intraveineuse unique est linéaire pour la plage de doses allant de 0,5 à 10,0 mg/kg.

À l'état d'équilibre, la concentration sérique minimale moyenne de l'adalimumab administré sans MTX ou avec du MTX à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde s'établit, respectivement, à environ 5 mcg/mL et entre 8 et 9 mcg/mL. Les concentrations sériques minimales de l'adalimumab à l'état d'équilibre augmentent de manière à peu près proportionnelle à la dose après l'injection sous-cutanée de 20, de 40 ou de 80 mg du produit toutes les 2 semaines ou chaque semaine. Pendant les études de longue durée où le produit a été administré pendant plus de 2 ans, aucune altération de la clairance n'a été constatée au fil du temps.

D'après les analyses pharmacocinétiques réalisées à partir d'une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la clairance apparente de l'adalimumab tend à augmenter en présence d'anticorps anti-adalimumab.

Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique, la concentration sérique minimale moyenne d'adalimumab à l'état d'équilibre variait de 8,5 à 12 mcg/mL chez ceux qui prenaient également du MTX et de 6 à 10 mcg/mL chez ceux qui n'en prenaient pas.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la dose d'attaque de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0, suivie de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2, a permis d'atteindre une concentration sérique minimale moyenne d'adalimumab d'environ 12 mcg/mL aux semaines 2 et 4. Une concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre d'environ 7 mcg/mL a été observée aux semaines 24 et 56 chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont reçu un traitement d'entretien par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

Une analyse de la pharmacocinétique de l'adalimumab a révélé que la clairance apparente de l'adalimumab était moins élevée chez les patients atteints de la maladie de Crohn que chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, la dose d'attaque de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0, suivie de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2, a permis d'atteindre une concentration sérique minimale d'adalimumab de 11,8 ± 4.0 mcg/mL à la semaine 2 (n = 167) et de 12,3 ± 5,4 mcg/mL à la semaine 4 (n = 160). À la semaine 52, une concentration sérique minimale de 8,0 ± 6,1 mcg/mL a été observée chez les patients atteints de colite ulcéreuse qui avaient reçu une dose de 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines comme traitement d'entretien (n = 101). La concentration sérique minimale à la semaine 52 notée chez les patients atteints de colite ulcéreuse était de 10,8 ± 7,5 mcg/mL chez ceux qui avaient obtenu une rémission (n = 39) et de 6,2 ± 4,2 mcg/mL chez ceux qui n'avaient pas obtenu de rémission (n = 62).

Chez les patients atteints d'hidradénite suppurée, l'administration d'une dose de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0, suivie de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2, a permis d'atteindre une concentration sérique minimale d'adalimumab d'approximativement 7 à 8 mcg/mL aux semaines 2 et 4. La concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre s'est établie entre environ 8 et 10 mcg/mL de la semaine 12 à la semaine 36 du traitement par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les semaines.

Chez les patients atteints de psoriasis, la concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre était de 5 mcg/mL pendant la monothérapie par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

Chez les patients atteints d'uvéite, l'administration d'une dose d'attaque de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0, suivie de 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines à compter de la semaine 1 a produit une concentration moyenne à l'état d'équilibre de 8 à 10 mcg/mL environ.

Absorption

Après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg d'adalimumab à des adultes en bonne santé, la concentration sérique maximale (C_{max}) et le délai d'obtention de la C_{max} (T_{max}) s'établissaient, respectivement, à 4,7 ± 1,6 mcg/mL et à 131 ± 56 h. La biodisponibilité absolue de l'adalimumab, évaluée à partir des résultats de 3 études comportant l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg, s'élevait en moyenne à 64 %. Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab après l'injection intraveineuse d'une dose unique était linéaire pour la plage de doses allant de 0,5 à 10,0 mg/kg.

Distribution

Les concentrations d'adalimumab dans le liquide synovial de 5 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde correspondaient à des valeurs allant de 31 à 96 % des concentrations sériques.

Métabolisme

Aucune étude dans les règles n'a été menée pour évaluer le métabolisme de l'adalimumab. Cependant, comme l'adalimumab est un anticorps de type IgG1 issu de séquences entièrement humaines, il devrait être métabolisé de la même manière que d'autres molécules d'IgG.

Élimination

Aucune étude systématique n'a été menée pour évaluer l'excrétion de l'adalimumab. Cependant, comme l'adalimumab est un anticorps de type IgG1 issu de séquences entièrement humaines, il devrait être excrété de la même manière que d'autres molécules d'IgG.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants

L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'AJI polyarticulaire ni chez l'enfant dont le poids est inférieur à 10 kg.

La majorité des enfants (102/192) atteints de la maladie de Crohn qui ont participé aux études cliniques étaient âgés de 13 à 17 ans et pesaient 40 kg ou plus.

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'emploi de l'adalimumab chez des adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints d'hidradénite suppurée. L'emploi de l'adalimumab chez les adolescents est appuyé par des données probantes provenant d'études comparatives bien conçues menées chez des adultes atteints d'hidradénite suppurée et complétées par modélisation et simulation

pharmacocinétiques. L'emploi de l'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'hidradénite suppurée âgés de moins de 12 ans.

L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'uvéite. En outre, il y a très peu de données sur les enfants ayant entre 2 ans et moins de 3 ans atteints d'uvéite.

L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 5 ans atteint de colite ulcéreuse.

Personnes âgées

D'après les analyses pharmacocinétiques réalisées à partir d'une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la clairance de l'adalimumab tend à diminuer avec l'âge chez les patients de 40 ans à plus de 75 ans.

Sexe

D'après les analyses pharmacocinétiques réalisées à partir d'une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et après correction des données en fonction du poids corporel, aucune différence liée au sexe n'a été constatée en ce qui a trait à la pharmacocinétique de l'adalimumab.

Origine ethnique

La clairance des immunoglobulines ne devrait pas différer suivant l'origine ethnique. D'après les données limitées portant sur des sujets qui ne sont pas des personnes blanches, il n'existe aucune différence importante entre les personnes blanches et les autres sur le plan de la pharmacocinétique de l'adalimumab.

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée sur la pharmacocinétique de l'adalimumab en présence d'atteinte hépatique.

Insuffisance rénale

Il n'existe aucune donnée sur la pharmacocinétique de l'adalimumab en présence d'atteinte rénale.

États morbides

Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab s'est révélé comparable chez le volontaire en bonne santé et le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. D'après les analyses pharmacocinétiques de population, la clairance apparente de l'adalimumab devrait augmenter légèrement après l'administration de doses inférieures à la dose recommandée et en présence de taux élevés de facteur rhumatoïde ou de protéine C réactive. Il est peu probable que ces augmentations aient une portée clinique notable. Voir la section 4.1, Considérations posologiques, États morbides.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Ne pas utiliser le produit après la date de péremption inscrite sur l'emballage. Conserver AMGEVITA au réfrigérateur à une température comprise entre 2 ºC et 8 ºC. NE PAS CONGELER. Ne pas utiliser le produit s'il a été congelé et ce, même après sa décongélation.

Conserver le produit dans la boîte d'origine jusqu'au moment de l'administration pour le protéger de la lumière.

Au besoin, par exemple lors d'un voyage, AMGEVITA peut être conservé à une température ambiante maximale de 25 °C pendant une période ne dépassant pas 14 jours, en protégeant le produit de la lumière.

Il faut jeter AMGEVITA si le produit n'a pas été utilisé au cours de cette période de 14 jours. Dans l'espace prévu à cet effet sur la boîte, inscrire la date à laquelle AMGEVITA a été retiré du réfrigérateur pour la première fois.

AMGEVITA ne doit pas être conservé dans des conditions de chaleur ou de froid extrêmes.

12 Particularités de manipulation du produit

Les aiguilles, les seringues et les auto-injecteurs devraient être jetés dans un contenant résistant aux perforations. Il faut enseigner aux patients et à leurs aidants la technique appropriée pour jeter les seringues et les aiguilles; en outre, ils doivent être avertis de ne pas réutiliser ces articles.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

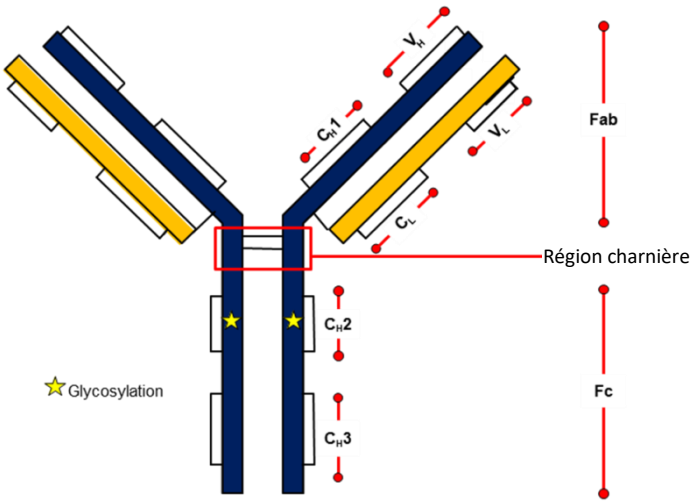
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : adalimumab

Nom chimique : anticorps monoclonal anti-facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα)

Formule moléculaire et masse moléculaire : AMGEVITA (adalimumab) est constitué de 1330 acides aminés et a une masse moléculaire d'environ 148 kilodaltons. La séquence des acides aminés d'AMGEVITA (adalimumab) est identique à celle d'Humira® (médicament biologique de référence de l'adalimumab).

Structure : AMGEVITA est constitué de 2 chaînes lourdes d'immunoglobulines de la sous-classe G1 (IgG1) et de 2 chaînes légères de type kappa humaines qui sont liées de manière covalente par des ponts disulfures. Il est formé de 1330 acides aminés et a une masse moléculaire d'environ 148 kilodaltons.



Les chaînes lourdes sont bleues et les chaînes légères sont orangées.
Les lignes noires représentent des ponts disulfures.
V_H est le domaine variable de la chaîne lourde.
C_H1, C_H2 et C_H3 sont les domaines constants de la chaîne lourde.
V_L est le domaine variable de la chaîne légère.
C_L est le domaine constant de la chaîne légère.

Propriétés physicochimiques : AMGEVITA est une solution stérile, limpide, incolore ou légèrement jaune, sans agent de conservation et dont le pH est de 5,2.

Caractéristiques du produit

AMGEVITA est un anticorps monoclonal anti-TNF-alpha entièrement humain exprimé dans une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). L'adalimumab est produit par la technologie de recombinaison de l'ADN dans un système d'expression de cellules de

mammifères; il est purifié par un processus qui comporte des étapes d'inactivation et d'extraction virales spécifiques.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

ADULTES

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre de 5 études cliniques à double insu et à répartition aléatoire portant sur des patients d'au moins 18 ans qui étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive, diagnostiquée conformément aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR). Les participants avaient au moins 6 articulations enflées et 9 articulations douloureuses. L'adalimumab a été administré par voie sous-cutanée en association avec le méthotrexate (MTX) (de 12,5 à 25 mg, études DE009, DE019 et DE013) ou en monothérapie (études DE011 et DE013), ou encore en association avec d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) (étude DE031). Un résumé des études cliniques contrôlées ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde évolutive est présenté au Tableau 20.

Tableau 20. Résumé des études cliniques contrôlées étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
DE009 (PR I)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	Adalimumab, 20, 40 ou 80 mg aux 2 sem.	200	54,8 ± 11,9	75,5
		Placebo	60	55,2 ± 10,9	83,3
		Sous-cutanée 24 semaines			
DE011 (PR II)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	Adalimumab, 20 ou 40 mg 1 f.p.s. ou aux 2 sem.	434	53,0 ± 12,3	77,4
		Placebo	110	53,5 ± 13,2	77,3
		Sous-cutanée 26 semaines			
DE019 (PR III)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	Adalimumab, 20 mg 1 f.p.s. ou 40 mg aux 2 sem.	419	56,2 ± 12,1	75,9
		Placebo	200	55,6 ± 12,0	73,0
		Sous-cutanée 52 semaines			
	Période de prolongation ouverte	Adalimumab, 40 mg aux 2 sem. Jusqu'à 10 ans	457	55,7 ± 12,02	74,7

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
DE031 (PR IV)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	Adalimumab, 40 mg aux 2 sem. Placebo Sous-cutanée 24 semaines	315 315	55,2 ± 12,7 55,7 ± 12,4	80,0 79,7
DE009, DE011, DE019, DE031 réunies	Multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo	Adalimumab Placebo	1368 685	54,7 ± 12,3 55,3 ± 12,3	77,3 77,7
DE013 (PR V)	Multicentrique, de phase III, en mode parallèle, à double insu et contrôlé par un produit actif	Adalimumab, 40 mg aux 2 sem. Adalimumab, 40 mg aux 2 sem. + MTX 1 f.p.s. MTX 1 f.p.s. Sous-cutanée et orale 104 semaines	274 268 257	52,1 ± 13,5 51,9 ± 14,0 52,0 ± 13,1	77,4 72,0 73,9

f.p.s. = fois par semaine; MTX = méthotrexate; PR = polyarthrite rhumatoïde

L'âge moyen des participants aux 4 études variait entre 53,0 ans (groupe adalimumab, étude DE011) et 56,2 ans (groupe adalimumab, étude DE019). L'âge moyen des participants à l'étude DE013 variait entre 51,9 ans (groupe adalimumab et MTX) et 52,0 ans (groupe MTX). Le poids moyen allait de 68,5 kg (groupe adalimumab, étude DE011) à 80,3 kg (groupe placebo, étude DE019). Le poids moyen des participants à l'étude DE013 variait entre 74,4 kg (groupe adalimumab) et 76,8 kg (groupe adalimumab et MTX). Comme les caractéristiques démographiques de la polyarthrite rhumatoïde permettaient de le prévoir, les participants étaient surtout de sexe féminin; la proportion de femmes se situait entre 73,0 % (groupe placebo, étude DE019) et 83,3 % (groupe placebo, étude DE009). De même, la proportion de participantes à l'étude DE013 se situait entre 72,0 % (groupe adalimumab et MTX) et 77,4 % (groupe adalimumab). Il s'agissait surtout de personnes blanches, et leur proportion variait entre 75,0 % (groupe placebo, étude DE009) et 99,1 % (groupe placebo, étude DE011). La proportion de personnes blanches dans l'étude DE013 variait entre 93,3 % (groupe adalimumab et MTX) et 94,2 % (groupe MTX). Le fort pourcentage de participants blancs à l'étude DE011 correspond bien à la population des régions géographiques où cette étude a été menée (Europe, Canada et Australie). Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques des participants étaient bien représentatives des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde dans la population générale. Il n'y avait aucune différence notable entre les études en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées.

Description des études cliniques

Dans l'ensemble, l'adalimumab a été évalué chez plus de 3000 participants aux études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde. Certains patients ont reçu le traitement pendant

10 ans, la durée maximale. L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre de 5 études contrôlées bien conçues, à double insu et à répartition aléatoire.

L'étude DE009 a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive chez qui le traitement par au moins 1 mais pas plus de 4 ARMM avait échoué et qui ne répondaient pas de manière satisfaisante au traitement par le MTX.

L'étude DE011 a porté sur 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive chez qui le traitement par au moins 1 ARMM avait échoué. L'étude comportait l'administration d'un placebo ou de 20 ou de 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée en monothérapie, toutes les 2 semaines ou chaque semaine, durant 26 semaines.

L'étude DE019 a porté sur 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive qui ne répondaient pas de manière satisfaisante au traitement par le MTX. Les patients ont reçu un placebo 1 fois par semaine, 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en alternance avec un placebo ou encore 20 mg d'adalimumab 1 fois par semaine durant une période pouvant atteindre 52 semaines. L'inhibition de l'évolution de la maladie (confirmée par radiographie) après 52 semaines de traitement s'est ajoutée aux principaux paramètres d'évaluation de cette étude. Après 52 semaines de traitement, 457 patients ont participé à une période de prolongation ouverte comportant l'administration de 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines durant au plus 10 ans; 202 patients y ont participé durant 10 ans. L'efficacité démontrée au bout de 5 ans (atténuation des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, amélioration des capacités physiques fonctionnelles, inhibition des lésions articulaires structurales et taux de réponse clinique dont la rémission) s'est maintenue pendant 10 ans avec la poursuite du traitement par l'adalimumab chez ces patients. Pour connaître les résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez ces patients, voir la section 14.1, Études cliniques par indication, Polyarthrite rhumatoïde, Résultats des études, Réponse clinique, Études DE009, DE011 et DE019; Évaluation radiographique de la réponse; et Réponses relatives à la qualité de la vie et aux capacités fonctionnelles physiques. Pour en savoir plus sur l'innocuité chez ces patients, voir la section 8.1, Aperçu des effets indésirables.

L'étude DE031 portait sur l'innocuité du traitement chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive qui n'avaient jamais reçu d'ARMM ou qui ont pu poursuivre le traitement antirhumatismal en cours à condition qu'il ait été stable depuis au moins 28 jours. Suivant une répartition aléatoire, les sujets ont reçu 40 mg d'adalimumab ou un placebo toutes les 2 semaines pendant 24 semaines.

L'étude DE013 a porté sur 799 patients atteints (depuis moins de 3 ans) de polyarthrite rhumatoïde précoce modérément à fortement évolutive et âgés de 18 ans ou plus qui n'avaient jamais reçu de MTX. Elle a servi à comparer l'efficacité de l'adalimumab en association avec le MTX à celle du MTX seul pour atténuer les signes et les symptômes de la maladie et freiner l'évolution des lésions articulaires caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde. Les patients ont été répartis de façon aléatoire, puis ils ont reçu soit de l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec du MTX, soit de l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines en monothérapie, ou encore du MTX seul 1 fois par semaine, pendant 104 semaines.

Résultats des études

Réponse clinique

Études DE009, DE011 et DE019

Les proportions de patients traités par l'adalimumab qui ont obtenu une réponse ACR 20, ACR 50 ou ACR 70 étaient constantes dans l'ensemble des 3 études dont les résultats sont résumés au Tableau 21.

Tableau 21. Réponses ACR dans le cadre des études contrôlées par placebo sur la polyarthrite rhumatoïde (pourcentage de patients)

Réponse		Étude DE009[a]		Étude DE011[a]			Étude DE019[a]	
		Placebo + MTX N = 60	Adalimumab 40 mg aux 2 sem. + MTX N = 63	Placebo N = 110	Adalimumab 40 mg aux 2 sem. N = 113	Adalimumab 40 mg 1 f.p.s. N = 103	Placebo + MTX N = 200	Adalimumab 40 mg aux 2 sem. + MTX N = 207
ACR 20	6 mois	13,3 %	65,1 %[b]	19,1 %	46,0 %[b]	53,4 %[b]	29,5 %	63,3 %[b]
	12 mois	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	24,0 %	58,9 %[b]
ACR 50	6 mois	6,7 %	52,4 %[b]	8,2 %	22,1 %[b]	35,0 %[b]	9,5 %	39,1 %[b]
	12 mois	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	9,5 %	41,5 %[b]
ACR 70	6 mois	3,3 %	23,8 %[b]	1,8 %	12,4 %[b]	18,4 %[b]	2,5 %	20,8 %[b]
	12 mois	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	4,5 %	23,2 %[b]

[a] Étude DE009 à la semaine 24, étude DE011 à la semaine 26 et étude DE019 aux semaines 24 et 52
[b] $p < 0,01$, adalimumab contre placebo
ACR = American College of Rheumatology; f.p.s. = fois par semaine; MTX = méthotrexate; s.o. = sans objet

Les résultats relatifs à chacun des critères de réponse ACR considérés pendant les études DE011 et DE019 figurent au Tableau 22. Les taux de réponse ACR et l'amélioration des résultats pour tous les critères de réponse ACR ont été maintenus jusqu'à la semaine 104. Au cours de la période de 2 ans de l'étude DE019, 24 % des patients traités par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ont obtenu une réponse clinique importante, définie comme une réponse ACR 70 qui s'est maintenue durant 6 mois. Les taux de réponse ACR sont demeurés semblables pendant une période pouvant atteindre 5 ans chez les patients qui ont continué à recevoir l'adalimumab durant la période de prolongation ouverte de l'étude DE019.

Tableau 22. Résultats relatifs aux critères de réponse ACR considérés durant les études DE011 et DE019

Critère d'évaluation (médiane)	Étude DE011				Étude DE019					
	Placebo N = 110		Adalimumab 40 mg aux 2 sem. N = 103		Placebo + MTX N = 200			Adalimumab 40 mg aux 2 sem. + MTX N = 207		
	Début	Semaine 26	Début	Semaine 26	Début	Semaine 24	Semaine 52	Début	Semaine 24	Semaine 52
Nombre d'articulations douloureuses (échelle de 0 à 68)	35	26	31	16[c]	26	15	15	24	8,0[c]	6,0[c]
Nombre d'articulations enflées (échelle de 0 à 66)	19	16	18	10[c]	17	11	11	18	5,0[c]	4,0[c]
Évaluation globale de la maladie par le médecin[a]	7	6,1	6,6	3,7[c]	6,3	3,5	3,8	6,5	2,0[c]	1,6[c]
Évaluation globale de la maladie par le patient[a]	7,5	6,3	7,5	4,5[c]	5,4	3,9	4,3	5,2	2,0[c]	1,8[c]
Douleur[†]	7,3	6,1	7,3	4,1[c]	6	3,8	4,6	5,8	2,1[c]	1,9[c]
Indice d'invalidité (HAQ)[b]	2	1,9	1,9	1,5[c]	1,5	1,25	1,25	1,5	0,75[c]	0,75[c]
Taux de CRP (mg/dL)	3,9	4,3	4,6	1,8[c]	1	0,9	0,9	1	0,40[c]	0,40[c]

[a] Échelle visuelle analogique; 0 = meilleur score, 10 = pire score

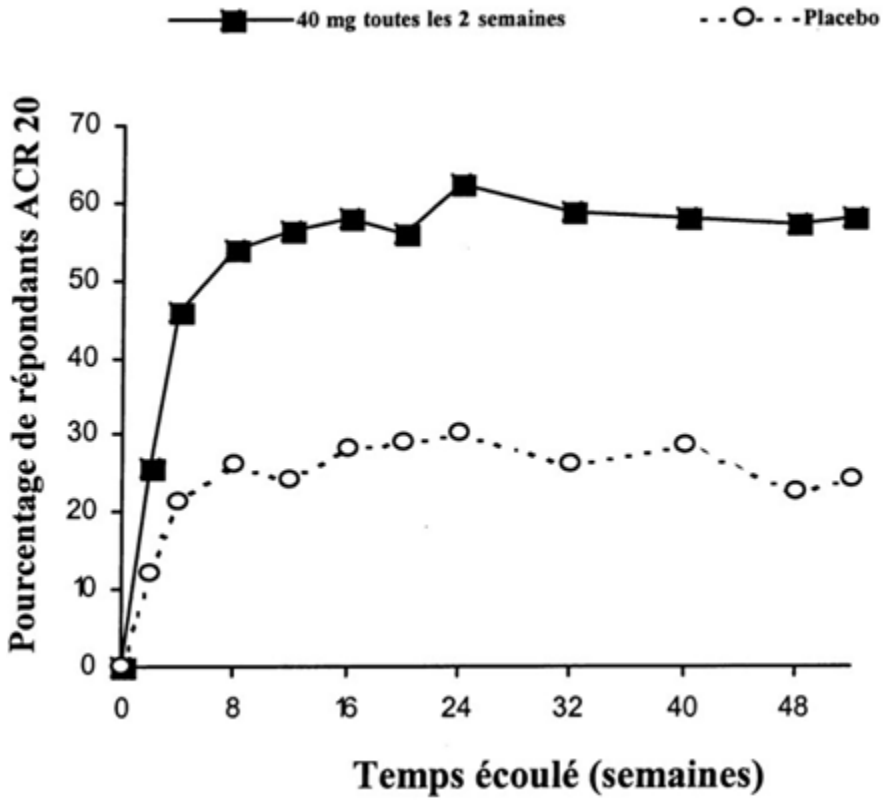
[b] Indice d'invalidité établi à l'aide du questionnaire HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) d'évaluation de l'état de santé, où 0 = aucune difficulté et 3 = impossible; cet indice mesure la capacité fonctionnelle du patient quant aux activités suivantes : s'habiller et faire sa toilette, se lever, se nourrir, marcher, atteindre, saisir, avoir une bonne hygiène et poursuivre des activités quotidiennes.

[c] $p < 0,001$, adalimumab contre placebo, selon la variation moyenne par rapport aux valeurs de départ

ACR = American College of Rheumatology; CRP = protéine C réactive; MTX = méthotrexate

La courbe de réponse ACR 20 en fonction du temps obtenue pendant l'étude DE019 est illustrée à la Figure 2. Au cours de l'étude DE019, 85 % des patients qui satisfaisaient aux critères de réponse ACR 20 à la semaine 24 continuaient de le faire à la semaine 52. Dans le cas des études DE009 et DE011, les courbes de réponse ACR 20 en fonction du temps étaient comparables.

Figure 2. Étude DE019 – Courbe de réponse ACR 20 sur 52 semaines



Dans le cadre de la période de prolongation ouverte de l'étude DE019, les réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 se sont maintenues jusqu'à 5 ans et 10 ans. Cent quatorze patients sur 207 ont poursuivi le traitement par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines pendant 5 ans. Parmi ceux-ci, 86 patients (75,4 %) ont obtenu une réponse ACR 20; 72 patients (63,2 %), une réponse ACR 50 et 41 patients (36 %), une réponse ACR 70. Quatre-vingt-un patients sur 207 ont poursuivi le traitement par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines pendant 10 ans. Parmi ceux-ci, 64 patients (79,0 %) ont obtenu une réponse ACR 20; 56 patients (69,1 %), une réponse ACR 50 et 43 patients (53,1 %), une réponse ACR 70.

Étude DE031

Durant l'étude DE031, 53 % des patients qui ont reçu 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en sus des soins habituels et 35 % de ceux qui ont reçu le placebo et les soins habituels remplissaient les critères de réponse ACR 20 à la semaine 24 ($p < 0,001$). Aucun effet indésirable associé uniquement à l'emploi concomitant de l'adalimumab et d'autres ARMM n'a été signalé.

Dans l'ensemble des 4 études, les patients traités par l'adalimumab ont satisfait aux critères de réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 plus rapidement et plus souvent que les patients des groupes témoins. Au cours de l'étude DE009, une différence statistiquement significative a été constatée entre les patients traités par l'adalimumab et ceux du groupe placebo (26,0 et 5,0 % respectivement) quant à l'obtention de la réponse ACR 20 dès la première semaine (première évaluation prévue). De même, pendant les études DE011, DE019 et DE031, une différence statistiquement significative quant à la réponse ACR 20 a été relevée à la semaine 2 (première évaluation prévue) entre les patients traités par l'adalimumab (36,4 %, 29,1 % et 33,7 %, respectivement) et les patients des groupes témoins (7,3 %, 13,0 % et 8,6 %, respectivement). De même, les délais d'obtention des premières réponses ACR 50 et ACR 70 étaient comparables dans toutes ces études.

Étude DE013

Au cours de l'étude DE013 portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce qui n'avaient jamais reçu de MTX, le traitement associant l'adalimumab et le MTX a permis d'obtenir des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes que le MTX en monothérapie à la semaine 52; ces réponses se maintenaient à la semaine 104. Les réponses cliniques obtenues durant l'étude DE013 sont présentées au Tableau 23.

À la semaine 52, les patients traités par l'association d'adalimumab et de MTX affichaient une amélioration pour chacun des critères de réponse ACR, laquelle s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

Au cours des 2 années qu'a duré l'étude, 48,5 % des patients qui recevaient le traitement associant l'adalimumab et le MTX ont obtenu une réponse clinique importante (réponse ACR 70 durant 6 mois consécutifs), comparativement à 27,2 % des patients qui prenaient le MTX en monothérapie ($p < 0,001$).

Tableau 23. Réponses cliniques obtenues durant l'étude DE013 (répartition aléatoire de tous les sujets)

Réponse		MTX[a] N = 257 (%)	Adalimumab[b] N = 274 (%)	Adalimumab + MTX N = 268 (%)
ACR 20	Semaine 52	62,6	54,4	72,8
	Semaine 104	56,0	49,3	69,4
ACR 50	Semaine 52	45,9	41,2	61,6
	Semaine 104	42,8	36,9	59,0
ACR 70	Semaine 52	27,2	25,9	45,5
	Semaine 104	28,4	28,1	46,6
Réponse clinique importante[c]		27,2	24,5	48,5

[a] $p < 0,05$, adalimumab + MTX contre MTX seul pour la réponse ACR 20; $p < 0,001$, adalimumab + MTX contre MTX seul pour les réponses ACR 50 et ACR 70 et la réponse clinique majeure
[b] $p < 0,001$, adalimumab + MTX contre adalimumab seul
[c] La réponse clinique importante est définie comme l'obtention d'une réponse ACR 70 maintenue durant 6 mois consécutifs.
ACR = American College of Rheumatology; MTX = méthotrexate

À la semaine 52 et à la semaine 104 de l'étude DE013, le traitement associant l'adalimumab et le MTX s'est révélé supérieur au traitement par le MTX seul pour ce qui est d'atténuer les signes et les symptômes de la maladie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive diagnostiquée récemment, comme le montre le nombre de patients ayant obtenu une rémission clinique (score < 2,6 à l'indice d'activité de la maladie DAS28 [*Disease Activity Score*]) à la semaine 52 ainsi que la variation du DAS28 par rapport aux valeurs de départ à la semaine 52 et à la semaine 104.

Les scores DAS28 pour l'étude DE013 sont présentés au Tableau 24.

Tableau 24. Variation du DAS28 par rapport aux valeurs de départ à la semaine 52 et à la semaine 104 dans le cadre de l'étude DE013 (répartition aléatoire de tous les sujets)

DAS28		MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab + MTX N = 268
Semaine 52	n	184	185	206
	Valeur de départ (moyenne)	6,3	6,4	6,3
	Variation à la semaine 52 (moyenne ± écart-type)	−2,8 ± 1,4[a]	−2,8 ± 1,5[b]	−3,6 ± 1,3
	Pourcentage de sujets en rémission (DAS28 < 2,6) à la semaine 52	20,6 %[a]	23,4 %[b]	42,9 %
Semaine 104	n	161	158	191
	Valeur de départ (moyenne)	6,3	6,3	6,3
	Variation à la semaine 104 (moyenne ± écart-type)	−3,1 ± 1,4[a]	−3,2 ± 1,4[b]	−3,8 ± 1,3
	Pourcentage de sujets en rémission (DAS28 < 2,6) à la semaine 104	24,9 %	25,2 %	49,3 %

[a] $p < 0,001$, association adalimumab + MTX contre méthotrexate seul
[b] $p < 0,001$, association adalimumab + MTX contre adalimumab seul
DAS = score à l'indice d'activité de la maladie (*Disease Activity Score*); MTX = méthotrexate

Évaluation radiographique de la réponse

Dans le cadre de l'étude DE019, dont les participants traités par l'adalimumab étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis environ 11 ans en moyenne, les lésions articulaires structurales ont été évaluées au moyen de radiographies et ont été exprimées comme la variation du score global de Sharp et des scores attribués sur les sous-échelles d'érosion et de pincement de l'interligne articulaire (PIA) après 12 mois de traitement, comparativement aux valeurs de départ. Au début de l'étude, la valeur médiane du score global de Sharp s'établissait à environ 55 dans le groupe placebo et le groupe recevant 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines. Les résultats obtenus après 12 mois figurent au Tableau 25. D'après les clichés radiologiques, la polyarthrite rhumatoïde avait moins évolué au bout de 52 semaines chez les sujets traités par l'adalimumab et le MTX que chez ceux traités par le MTX seul.

Tableau 25. Étude DE019 – Variation moyenne sur 12 mois observée sur les radiographies avec le traitement de fond par le MTX

RADO	Placebo + MTX N = 200	Adalimumab[a] + MTX N = 207	Adalimumab[a] + MTX et placebo + MTX (IC à 95 %[c])	Valeur de *p*
Variation du score global de Sharp modifié (moyenne)	2,7	0,1	−2,6 (1,4 - 3,8)	< 0,001[b]
Variation du score d'érosion (moyenne)	1,6	0	−1,6 (0,9 - 2,2)	< 0,001
Variation du score du PIA (moyenne)	1	0,1	−0,9 (0,3 - 1,4)	0,002

[a] 40 mg toutes les 2 semaines
[b] Fondé sur l'analyse de covariance avec tri par rangs.
[c] Intervalles de confiance à 95 % relatifs aux différences de variation des scores entre le MTX et l'adalimumab.
IC = intervalle de confiance; MTX = méthotrexate; PIA = pincement de l'interligne articulaire; RADO = report en aval de la dernière observation

D'après les données de la période de prolongation ouverte de l'étude DE019, le ralentissement de l'évolution des lésions structurales s'est maintenu pendant 8 et 10 ans dans un sous-ensemble de patients. Au bout de 8 ans et de 10 ans, respectivement, 81 des 207 patients et 79 des 207 patients traités au départ par 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines ont fait l'objet d'une évaluation radiographique. Parmi ceux-ci, 59,3 % (48 patients) et 50,6 % (40 patients), respectivement, n'ont présenté aucune évolution des lésions structurales (définie par une variation du score global de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport aux valeurs de départ).

Dans le cadre de l'étude DE013, les patients traités par l'adalimumab étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis moins de 9 mois en moyenne et n'avaient jamais pris de MTX. Les lésions articulaires structurales ont été évaluées au moyen de radiographies et ont été exprimées comme la variation du score global de Sharp modifié. Les résultats à la semaine 52 sont présentés au Tableau 26. Une différence statistiquement significative quant à la variation du score global de Sharp modifié et des scores relatifs à l'érosion osseuse et au pincement de l'interligne articulaire a été constatée à la semaine 52, et elle se maintenait à la semaine 104.

Tableau 26. Variation moyenne observée sur les radiographies (IC à 95 %) dans le cadre de l'étude DE013

Réponse		MTX[a] N = 257	Adalimumab[a,b] N = 274	Adalimumab + MTX N = 268
Semaine 52	Score global de Sharp	5,7 (4,2 - 7,3)	3,0 (1,7 - 4,3)	1,3 (0,5 - 2,1)
	Score d'érosion	3,7 (2,7 - 4,8)	1,7 (1,0 - 2,4)	0,8 (0,4 - 1,2)
	Score du PIA	2,0 (1,2 - 2,8)	1,3 (0,5 - 2,1)	0,5 (0,0 - 1,0)
Semaine 104	Score global de Sharp	10,4 (7,7 - 13,2)	5,5 (3,6 - 7,4)	1,9 (0,9 - 2,9)
	Score d'érosion	6,4 (4,6 - 8,2)	3,0 (2,0 - 4,0)	1,0 (0,4 - 1,6)
	Score du PIA	4,1 (2,7 - 5,4)	2,6 (1,5 - 3,7)	0,9 (0,3 - 1,5)

[a] $p < 0,001$, adalimumab + MTX contre MTX seul à la semaine 52 et à la semaine 104; adalimumab + MTX contre adalimumab seul à la semaine 104
[b] $p < 0,01$, adalimumab + MTX contre adalimumab seul à la semaine 52
MTX = méthotrexate; PIA = pincement de l'interligne articulaire

Le pourcentage de patients ne présentant aucune évolution des lésions structurales (variation du score global de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport aux valeurs de départ) était significativement plus élevé avec l'association adalimumab et MTX qu'avec le MTX seul à la semaine 52 (63,8 et 37,4 %, respectivement; $p < 0,001$) et à la semaine 104 (61,2 et 33,5 %, respectivement; $p < 0,001$).

Réponses relatives à la qualité de vie et aux capacités fonctionnelles physiques

Dans le cadre des études DE009, DE011, DE019 et DE031, l'amélioration de l'indice d'invalidité initial établi au moyen du questionnaire HAQ d'évaluation de l'état de santé a été significativement plus importante chez les patients du groupe adalimumab que chez ceux du groupe placebo, tout comme celle des résultats relatifs à l'état de santé, évalués au moyen du questionnaire SF-36 sur la santé (*Short Form Health Survey)*. Cette amélioration visait tant le sommaire des aspects physiques que le sommaire des aspects mentaux.

À la semaine 52 de l'étude DE019, les résultats initiaux obtenus avec le questionnaire HAQ s'étaient améliorés en moyenne de −0,60 (de −0,65 à −0,55) chez les patients traités par l'adalimumab et de −0,25 (de −0,33 à −0,17) chez ceux qui recevaient le placebo et le MTX ($p < 0,001$). Chez 82 % des patients qui recevaient l'adalimumab et pour lesquels les résultats obtenus au questionnaire HAQ s'étaient améliorés d'au moins 0,5 à la semaine 52 (pendant la période à double insu de l'étude), cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la semaine 104 (période ouverte de l'étude); chez une proportion semblable de patients, elle s'est maintenue jusqu'à la semaine 260 (5 ans) et la semaine 520 (10 ans). Après 5 ans, les proportions de sujets présentant une amélioration de 0,22, de 0,50, de 0,75 et de 1,0 au questionnaire HAQ étaient de 76,5 %, de 60,0 %, de 47,5 % et de 30,8 %, respectivement. Au total, 149 patients traités par l'adalimumab pendant 10 ans ont été évalués à l'aide du questionnaire HAQ. Après 10 ans, les proportions de sujets présentant une amélioration de 0,22, de 0,50, de 0,75 et de 1,0 au questionnaire HAQ étaient de 73,8 % (n = 110), de 57,0 % (n = 85), de 44,3 % (n = 66) et de 26,2 % (n = 39), respectivement. L'amélioration des résultats au questionnaire SF-36 a été mesurée et a persisté jusqu'à la semaine 156 (3 ans).

Dans le cadre de l'étude DE013, contrôlée par un produit actif et portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce, l'amélioration ($p < 0,001$) de l'indice d'invalidité

HAQ et des résultats relatifs aux aspects physiques du questionnaire SF-36 a été plus importante avec le traitement associant l'adalimumab et le MTX qu'avec le traitement par le MTX seul à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

Après 52 et 104 semaines de traitement, 69,4 % (186/268) et 63,8 % (171/268) des sujets respectivement, qui avaient reçu l'association d'adalimumab et de MTX présentaient une diminution de l'indice d'invalidité HAQ d'au moins 0,3 unité (c.-à-d. une amélioration de leur état). Par comparaison, à la semaine 52 et à la semaine 104, respectivement, 61,5 % (158/257; $p = 0,562$) et 53,3 % (137/257; $p = 0,0146$) de ceux qui avaient reçu le MTX seul, et 55,1 % (151/274; $p < 0,001$) et 48,2 % (132/274; $p < 0,001$) de ceux qui avaient reçu l'adalimumab seul présentaient une diminution de l'indice d'invalidité HAQ d'au moins 0,3 unité.

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité de l'adalimumab a été évaluée chez 413 patients dans le cadre de 2 études contrôlées par placebo, à double insu et à répartition aléatoire. L'étude principale a porté sur 313 patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique modérément ou fortement évolutif qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante au traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Des 313 participants à l'étude, 158 (50,5 %) prenaient du MTX au moment de la répartition aléatoire. L'adalimumab a été administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, pendant 24 semaines. Le Tableau 27 résume les études cliniques contrôlées qui ont porté sur les patients atteints de rhumatisme psoriasique évolutif.

Tableau 27. Résumé des études cliniques contrôlées étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP)

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
M02-518 (RP I)	Multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, avec stratification selon l'utilisation du MTX et l'étendue des lésions psoriasiques (≥ 3 % ou < 3 % de la surface corporelle)	Adalimumab, 40 mg aux 2 sem.	151	48,6 ± 12,5	43,7
		Placebo	162	49,2 ± 11,1	45,1
		Sous-cutanée 24 semaines			
M02-570 (RP II)	Multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, avec stratification selon l'utilisation des ARMM (oui ou non)	Adalimumab, 40 mg aux 2 sem.	51	50,4 ± 11,0	43,1
		Placebo	49	47,7 ± 11,3	49,0
		Sous-cutanée 24 semaines			

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
M02-518 et M02-570	Multicentriques, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlées par placebo, avec stratification selon l'utilisation du MTX (étude M02-518) et des ARMM (étude M02-570)	Adalimumab, 40 mg aux 2 sem.	202	49,1 ± 12,2	43,6
		Placebo	211	48,9 ± 11,2	46,0
		Sous-cutanée 24 semaines			

ARMM = antirhumatismaux modificateurs de la maladie; MTX = méthotrexate

L'âge moyen des participants aux 2 études sur le rhumatisme psoriasique variait entre 47,7 ans (groupe placebo, étude M02-570) et 50,4 ans (groupe adalimumab, étude M02-570). Le poids moyen variait entre 85,5 kg (groupe placebo, étude M02-518) et 91,5 kg (groupe adalimumab, étude M02-570). Le pourcentage de participantes se situait entre 43,1 % (groupe adalimumab, étude M02-570) et 45,1 % (groupe placebo, étude M02-518). Il s'agissait surtout de personnes blanches, et leur proportion variait entre 93,8 % (groupe placebo, étude M02-518) et 98,0 % (groupe adalimumab, étude M02-570). Aucune différence notable entre les études n'a été décelée en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées. Après avoir terminé les 2 études, 383 patients ont été admis à une étude de prolongation ouverte (Tableau 28) et ont reçu 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines.

Tableau 28. Résumé de l'étude clinique ouverte étayant l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'adalimumab dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP)

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
M02-537 (RP III)	Étude multinationale de prolongation des études M02-518 et M02-570, multicentrique et ouverte	Adalimumab, 40 mg aux 2 sem. Sous-cutanée 120 semaines ou jusqu'à la commercialisation du produit, selon la date la plus lointaine.	395	49,0 ± 11,7 (20,0 - 88,0)	44,6

Description des études cliniques

L'étude M02-518 portait sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'adalimumab, seul ou en association avec du MTX, chez des sujets atteints de rhumatisme psoriasique modérément ou fortement évolutif qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentaient une intolérance au traitement par un AINS.

L'étude M02-570 portait sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'adalimumab, administré seul ou en association avec un ARMM (à l'exception de la cyclosporine et du

tacrolimus), chez des sujets atteints de rhumatisme psoriasique modérément ou fortement évolutif qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante au traitement par un ARMM.

L'étude M02-537 portait sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité à long terme de l'adalimumab, à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique qui avaient terminé les études contrôlées M02-518 et M02-570.

Résultats des études

Réponse clinique

Études M02-518, M02-570 et M02-537

L'adalimumab s'est révélé supérieur au placebo pour toutes les mesures d'évolution de la maladie ($p < 0,001$), comme le montrent le Tableau 29 et le Tableau 30. Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par l'adalimumab, les réponses cliniques étaient observables au cours de la première visite (après 2 semaines), significatives à la semaine 12 et maintenues à la semaine 24 durant la période à double insu de l'étude. Le Tableau 32 présente des données issues de l'étude ouverte présentement en cours sur l'atténuation des atteintes arthritiques du rhumatisme psoriasique.

Les patients dont les lésions psoriasiques touchaient au moins 3 % de la surface corporelle ont été évalués à l'aide de l'indice PASI, une mesure de l'étendue et de la gravité des lésions psoriasiques. L'adalimumab a mieux atténué les lésions psoriasiques cutanées chez ces patients que le placebo, comme en témoignent les réponses PASI. Des résultats semblables ont été observés lorsque l'adalimumab était administré avec ou sans MTX. Vu que l'étude comportait un nombre restreint de patients atteints de psoriasis modéré ou grave, des données additionnelles seront nécessaires pour mesurer adéquatement la réponse PASI obtenue avec l'adalimumab.

Tableau 29. Réponses ACR et PASI dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo portant sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-518) (pourcentage de patients)

Réponse		Placebo N = 162	Adalimumab[a] N = 151
ACR 20	Semaine 12	14 %	58 %
	Semaine 24	15 %	57 %
ACR 50	Semaine 12	4 %	36 %
	Semaine 24	6 %	39 %
ACR 70	Semaine 12	1 %	20 %
	Semaine 24	1 %	23 %
PASI 50	Semaine 12	15 %	72 %
	Semaine 24	12 %	75 %
PASI 75	Semaine 12	4 %	49 %
	Semaine 24	1 %	59 %

[a] $p < 0{,}001$ pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab et le placebo
ACR = American College of Rheumatology; PASI = indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis

Tableau 30. Paramètres d'évolution du rhumatisme psoriasique (étude M02-518)

Paramètre, moyenne (médiane)	Placebo[a] N = 162		Adalimumab[a,b] N = 151	
	Départ	Semaine 24	Départ	Semaine 24
Nombre d'articulations douloureuses (échelle de 0 à 78)	25,8 (23,0)	22,3 (17,0)	23,3 (19,0)	11,8 (5,0)
Nombre d'articulations enflées (échelle de 0 à 76)	14,6 (11,0)	12,1 (8,0)	13,4 (10,0)	7,6 (3,0)
Évaluation globale de la maladie par le médecin[c]	53,2 (53,0)	46,0 (48,0)	53,5 (54,0)	21,4 (16,0)
Évaluation globale de la maladie par le patient[c]	47,2 (49,0)	47,6 (49,0)	47,5 (48,0)	24,2 (18,5)
Douleur[c]	47,6 (47,5)	47,9 (49,0)	50,6 (53,0)	25,4 (19,0)
Indice d'invalidité (HAQ)[d]	1,0 (1,0)	0,9 (0,8)	1,0 (0,9)	0,6 (0,4)
Taux de CRP (mg/dL)[e]	1,4 (0,8)	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)	0,5 (0,2)

[a] Selon l'analyse des données présentées, le nombre (n) à la semaine 24 pourrait être inférieur à 162 pour le placebo ou à 151 pour l'adalimumab.
[b] $p < 0{,}001$, comparaison entre l'adalimumab et le placebo, fondée sur la variation moyenne depuis le départ.

[c] Échelle visuelle analogique : 0 = meilleur score, 100 = pire score
[d] Indice d'invalidité établi grâce au questionnaire HAQ d'évaluation de l'état de santé, où 0 = aucune difficulté et 3 = impossible. Évaluation de la capacité fonctionnelle du patient quant aux activités suivantes : s'habiller et faire sa toilette, se lever, se nourrir, marcher, atteindre, saisir, maintenir une bonne hygiène et poursuivre ses activités quotidiennes.
[e] Plage normale des taux de protéine C réactive (CRP) : entre 0 et 0,287 mg/dL

Évaluation radiographique de la réponse

Dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, l'évolution des lésions articulaires structurales aux poignets, aux mains et aux pieds a été évaluée par radiographie au début de l'étude et à la semaine 24 de la période à double insu où les patients recevaient l'adalimumab ou un placebo, et à la semaine 48 de la période ouverte de l'étude où tous les patients recevaient l'adalimumab. Le score global de Sharp modifié, qui tenait compte des articulations interphalangiennes distales (et qui est différent du score global de Sharp utilisé pour la polyarthrite rhumatoïde), a servi à l'interprétation des radiographies par les observateurs qui ignoraient à quel groupe celles-ci étaient associées.

Semaine 24

La variation moyenne du score global de Sharp modifié a été évaluée et a montré une évolution radiographique significativement moindre des lésions articulaires structurales chez les patients traités par l'adalimumab, comparativement à ceux ayant reçu le placebo. Comme le montre le Tableau 31, la variation moyenne des scores d'érosion articulaire et du pincement de l'interligne articulaire par rapport aux valeurs de départ était significativement plus élevée chez les patients traités par l'adalimumab que chez ceux ayant reçu le placebo. Comme pour d'autres anti-TNF, la variation médiane des scores de Sharp chez les patients des deux groupes était nulle.

Tableau 31. Variation radiographique moyenne à la semaine 24 de l'étude contrôlée par placebo portant sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-518)[a]

Réponse	Placebo N = 152	Adalimumab N = 144	Valeur de *p*
Score global de Sharp	1	−0,2	< 0,001
Score d'érosion	0,6	0	< 0,001
Score du PIA	0,4	−0,2	< 0,001

[a] Analyse réalisée chez les patients pour qui il y avait des clichés radiographiques au début de l'étude et à la semaine 24.
PIA = pincement de l'interligne articulaire

Semaine 48

Les patients traités par l'adalimumab montraient une inhibition plus marquée de l'évolution des lésions articulaires structurales à la semaine 48, selon les radiographies, que les patients ayant reçu le placebo à la semaine 24 (Tableau 32).

Tableau 32. Variation du score global de Sharp modifié[a] au cours d'une étude sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-537)

Réponse		Placebo N = 141	Adalimumab N = 133	
		Semaine 24	Semaine 24	Semaine 48
Score global de Sharp modifié	Valeur de départ moyenne Variation moyenne ± É.-T. Variation (plage)	22,1 0,9 ± 3,06 −3,5 à 22,0	23,4 −0,1 ± 1,69[c] −6,8 à 12,5	23,4 0,1 ± 2,74[c] −5,9 à 24,2
Score d'érosion	Valeur de départ moyenne Variation moyenne ± É.-T. Variation (plage)	11,8 0,5 ± 1,91 −2,2 à 14,5	12,4 0,0 ± 0,91[c] −2,2 à 7,5	12,4 0,1 ± 1,79[b] −4,4 à 16,5
Score du PIA	Valeur de départ moyenne Variation moyenne ± É.-T. Variation (plage)	10,4 0,4 ± 1,60 −3,5 à 10,2	11,0 −0,1 ± 1,06[c] −5,7 à 5,0	11,0 0,0 ± 1,33[c] −4,0 à 7,7

[a] Imputation des résultats des radiographies lorsque moins de 50 % des clichés radiographiques étaient évaluables.
[b] $p < 0,05$ pour la différence entre l'adalimumab à la semaine 48 et le placebo à la semaine 24 (analyse principale)
[c] $p < 0,001$ pour la différence entre l'adalimumab à la semaine 48 et le placebo à la semaine 24 (analyse principale)
É.-T. = écart-type; PIA = pincement de l'interligne articulaire

Réponse relative aux capacités fonctionnelles physiques

Dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, l'invalidité et les capacités fonctionnelles physiques des patients ont été évaluées à l'aide de l'indice d'invalidité du questionnaire HAQ d'évaluation de l'état de santé (indice d'invalidité HAQ). Les patients traités par l'adalimumab présentaient une amélioration de leur indice d'invalidité HAQ considérablement supérieure, entre le début de l'étude et la semaine 24, à celle des patients qui avaient reçu le placebo; l'amélioration s'est maintenue durant une période pouvant atteindre 84 semaines (voir le Tableau 33 et le Tableau 34).

Tableau 33. Indice d'invalidité HAQ (analyse complète des données) (étude M02-518)

Indice d'invalidité HAQ		Placebo N = 162		Adalimumab 40 mg aux 2 sem. N = 151		Valeur de *p*[a]
		n	Moyenne ± É.-T.	n	Moyenne ± É.-T.	
Semaine 12	Valeur de départ	154	1,0	142	1,0	< 0,001[b]
	Variation observée	154	−0,1 ± 0,45	142	−0,4 ± 0,45	
Semaine 24	Valeur de départ	145	1,0	141	1,0	< 0,001[b]
	Variation observée	145	−0,1 ± 0,42	141	−0,4 ± 0,49	

[a] Valeur de *p* pour les différences entre les groupes de traitement, calculée à partir d'un modèle d'analyse de la variance; les groupes de traitement, la prise de MTX au départ et l'étendue du psoriasis (≥ 3 % de la surface corporelle, < 3 % de la surface corporelle) ont servi de facteurs pour le calcul.
[b] Statistiquement significative pour une valeur de *p* = 0,001
É.-T. = écart-type; HAQ = questionnaire sur l'état de santé

Tableau 34. Variation moyenne de l'indice d'invalidité HAQ observée par visite, par rapport au départ (sujets de l'étude M02-518 ayant reçu l'adalimumab après la répartition aléatoire)

Visite	N	Valeur moyenne au départ[a]	Valeur moyenne à la visite	Variation par rapport aux valeurs de départ		
				Moyenne	Écart-type	Plage (min. - max.)
Semaine 24	137	1,0	0,6	−0,4	0,48	de −1,8 à 1,1
Semaine 26	137	1,0	0,5	−0,4	0,50	de −2,1 à 0,9
Semaine 30	137	1,0	0,6	−0,4	0,49	de −1,9 à 1,0
Semaine 36	137	1,0	0,6	−0,4	0,50	de −1,9 à 1,1
Semaine 42	135	1,0	0,6	−0,4	0,50	de −1,9 à 1,0
Semaine 48	134	1,0	0,6	−0,4	0,54	de −2,3 à 0,9
Semaine 60	132	1,0	0,5	−0,4	0,49	de −1,9 à 0,6
Semaine 72	129	1,0	0,6	−0,4	0,49	de −1,9 à 0,6
Semaine 84	79	0,9	0,5	−0,4	0,49	de −1,9 à 0,8

Remarque : L'indice d'invalidité HAQ va de 0 à 3; plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles physiques sont limitées.
[a] Dernière évaluation avant la première injection d'adalimumab.
HAQ = questionnaire sur l'état de santé

Un sous-groupe de sujets fait toujours l'objet d'un suivi dans le cadre de l'étude en cours.

Les résultats au questionnaire SF-36 sur la santé appuient ces observations, comme en témoignent les scores statistiquement significatifs du sommaire des aspects physiques et les scores statistiquement significatifs de douleur et de vitalité à la semaine 24, lesquels se sont maintenus jusqu'à la semaine 72.

Spondylarthrite ankylosante

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab, administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, ont été évaluées dans le cadre de 2 études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo d'une durée de 24 semaines, auxquels ont participé 393 adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou sont intolérants à au moins 1 anti-inflammatoire non stéroïdien et qui, de plus, n'auraient pas répondu au traitement par un ARMM. La plus vaste des 2 études portait sur 315 adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive, définie comme répondant à au moins 2 des 3 critères suivants : (1) score ≥ 4 cm à l'indice BASDAI (indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*]); (2) score ≥ 40 mm à l'échelle visuelle analogique pour l'ensemble des dorsalgies; (3) raideurs matinales d'une durée ≥ 1 heure. Le paramètre d'efficacité principal était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 20 [*Assessment in Ankylosing Spondylitis*] à la semaine 12 (réponse

mesurée au moyen des critères d'évaluation de la spondylarthrite ankylosante). Les autres paramètres d'évaluation prédéfinis comprenaient : les réponses ASAS 5/6, ASAS 40, ASAS 50, ASAS 70 et ASAS-rémission partielle; l'indice BASMI (indice de Bath de mobilité rachidienne des patients atteints de spondylarthrite ankylosante [*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*]); l'indice MASES (indice de Maastricht d'enthésite des patients atteints de spondylarthrite ankylosante [*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*]); enfin, l'indice BASDAI. La période à double insu était suivie d'une période ouverte au cours de laquelle les patients ont reçu de l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée durant une période supplémentaire pouvant atteindre 80 semaines.

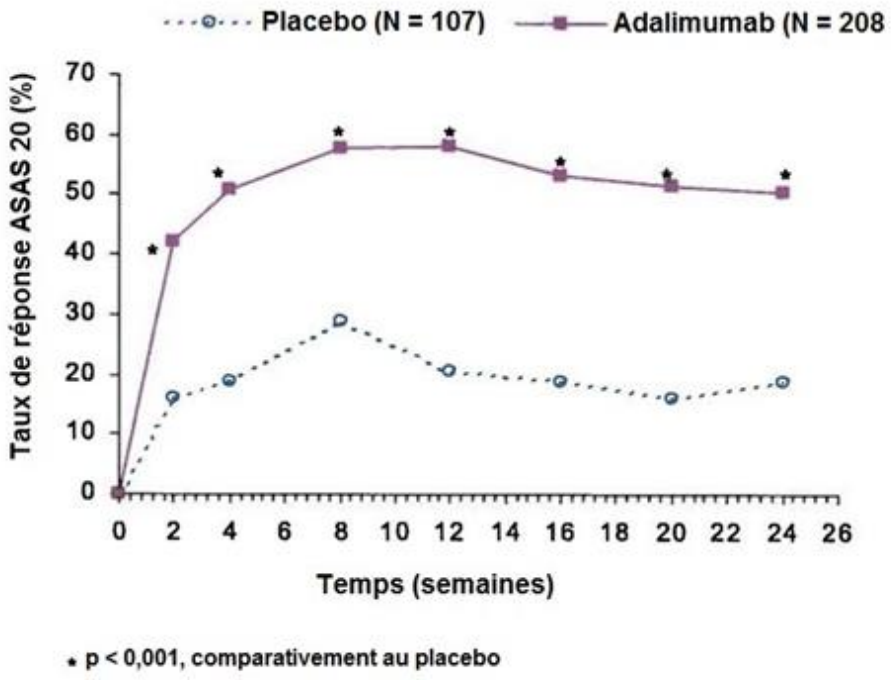
Résultats des études

Réponse clinique

Les résultats de l'étude M03-607 ont montré une réduction statistiquement significative des signes et des symptômes de la spondylarthrite ankylosante chez les patients qui ont été traités par l'adalimumab, comparativement au placebo. Des améliorations significatives des mesures de l'activité de la maladie ont été observées à la semaine 2 et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24, comme en témoignent les résultats présentés à la Figure 3 et au Tableau 35.

Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale ont participé à la plus vaste étude (n = 11). Les réponses obtenues chez ces patients étaient semblables à celles obtenues chez les patients qui ne présentaient pas une ankylose complète.

Figure 3. Taux de réponse ASAS 20 lors de chaque visite de l'étude M03-607



À la semaine 12, les taux de réponse ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 dans le groupe adalimumab étaient, respectivement, de 58 %, de 38 % et de 23 %, comparativement à 21 %, à 10 % et à 5 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). À la semaine 24, les taux de réponse ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 étaient, respectivement, de 51 %, de 35 % et de 24 % dans le groupe adalimumab, comparativement à 19 %, à 11 % et à 8 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Ces résultats se sont maintenus chez les patients traités par l'adalimumab durant la période ouverte de 52 semaines.

Une analyse des sous-groupes par région a révélé une différence entre les groupes adalimumab et placebo quant au taux de réponse ASAS 20 qui était de 21,7 % aux États-Unis et de 50,9 % en Union européenne. Cette différence est attribuable aux taux de réponse ASAS 20 différents chez les patients qui ont reçu le placebo (33,3 % aux États-Unis contre 10,2 % en Union européenne). Cependant, les taux de réponse ASAS 20 dans les groupes adalimumab étaient de 55 % et de 61,1 % aux États-Unis et en Union européenne, respectivement.

Un faible degré d'activité de la maladie (défini comme un score < 20 [sur une échelle de 0 à 100 mm] pour chacun des 4 critères de réponse ASAS) a été observé à la semaine 24 chez 22 % des patients traités par l'adalimumab, contre 6 % des patients ayant reçu le placebo ($p < 0,001$).

D'autres paramètres d'évaluation secondaires et d'évaluation de l'efficacité ont été utilisés, comme la réponse ASAS 5/6, la réponse ASAS 40, l'indice BASMI (mobilité rachidienne), l'indice MASES (enthésites) et l'indice BASDAI (mesure de l'activité de la maladie); ils ont révélé des résultats significatifs sur le plan statistique aux semaines 12 et 24.

Tableau 35. Éléments définissant l'activité de la spondylarthrite ankylosante dans l'étude M03-607

Paramètres	Placebo N = 107		Adalimumab N = 208	
	Valeur de départ Moyenne	Semaine 24 Moyenne	Valeur de départ Moyenne	Semaine 24 Moyenne
Critères de réponse ASAS 20[a]				
Évaluation globale de la maladie par le patient[b]	65	60	63	38
Ensemble des dorsalgies	67	58	65	37
Inflammation[c]	6,7	5,6	6,7	3,6
Score BASFI	56	51	52	34
Score BASDAI[a]	6,3	5,5	6,3	3,7
Taux de CRP[a]	2,2	2	1,8	0,6

[a] Résultat statistiquement significatif, car $p < 0,001$ pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab et le placebo à la semaine 24

[b] Pourcentage de sujets présentant une amélioration d'au moins 20 % et de 10 points sur l'échelle visuelle analogique, où 0 = aucune et 100 = grave

[c] Moyenne des scores aux questions 5 et 6 de l'indice BASDAI

BASDAI = indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*); BASFI = indice de Bath de capacité fonctionnelle des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*); CRP = protéine C réactive

Des résultats similaires (qui ne sont pas tous statistiquement significatifs) ont été observés lors de la deuxième étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, menée chez 82 patients atteints de spondylarthrite ankylosante (étude M03-606).

Les patients traités par l'adalimumab ont obtenu une amélioration significativement supérieure sur le plan statistique à la semaine 12, par rapport aux valeurs de départ, pour ce qui est du score au questionnaire sur la qualité de vie des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (questionnaire ASQoL) (−3,15 contre −0,95, $p < 0,001$) et du score au sommaire des aspects physiques du questionnaire SF-36 (6,93 contre 1,55, $p < 0,001$), comparativement aux patients qui ont reçu le placebo; cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la semaine 24.

Maladie de Crohn

L'innocuité et l'efficacité de doses multiples d'adalimumab ont été évaluées chez plus de 1500 adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive selon l'indice d'activité de la maladie de Crohn (score CDAI [*Crohn's Disease Activity Index*] ≥ 220 et ≤ 450) dans le cadre d'études cliniques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo. Les patients pouvaient prendre en concomitance un aminosalicylate, un corticostéroïde et/ou un immunomodulateur à une dose stable, et 80 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

Le Tableau 36 résume les études cliniques contrôlées et le Tableau 37 résume les études cliniques ouvertes qui ont été menées chez des patients atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive.

Tableau 36. Résumé des études cliniques contrôlées étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn (MC)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
M02-403 (MC I)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et visant à évaluer les effets de diverses doses d'adalimumab chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF	Adalimumab, 160 mg à la semaine 0 puis 80 mg à la semaine 2; ou adalimumab, 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg à la semaine 2; ou adalimumab, 40 mg à la semaine 0 puis 20 mg à la semaine 2	225	39 ± 12 (18 - 74)	55,6
		Placebo Sous-cutanée 4 semaines	74	37 ± 13 (19 - 74)	50,0
M04-691 (MC II)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu,	Adalimumab, 160 mg à la semaine 0 puis 80 mg à la semaine 2	159	39,4 ± 11,9 (19 - 75)	68,6

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
	contrôlée par placebo et menée chez des patients ne répondant plus ou intolérants au traitement par l'infliximab	Placebo Sous-cutanée 4 semaines	166	37,4 ± 11,9 (18 - 75)	60,8
M02-404 (MC III)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	<u>Période préparatoire ouverte :</u> Adalimumab, 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg à la semaine 2 <u>Après la répartition aléatoire (semaine 4) :</u> Adalimumab, 40 mg aux 2 sem.	260	36,8 ± 11,5 (17 - 73)	62,7
		Adalimumab, 40 mg 1 f.p.s.	257	37,8 ± 12,1 (18 - 75)	61,1
		Placebo	261	36,9 ± 11,4 (18 - 75)	62,1
		Sujets non répartis de façon aléatoire Sous-cutanée 56 semaines	76	36,1 ± 13,6 (19 - 75)	60,5
M05-769 (MC VI)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et portant sur l'efficacité et l'innocuité	Adalimumab : traitement d'induction en mode ouvert à raison de 160 mg et de 80 mg aux semaines 0 et 2; ensuite, stratification des sujets selon la réponse au traitement : adalimumab à raison de 40 mg aux 2 sem. ou un placebo pendant un maximum de 52 semaines. À la semaine 52, passage à la période ouverte de l'étude : adalimumab à raison de 40 mg aux 2 sem. pendant une période additionnelle maximale de 36 semaines			
		Adalimumab aux 2 sem.	64	37 (18 - 74)	62,5
		Placebo	65	37 (18 - 67)	63,1

f.p.s. = fois par semaine; TNF = facteur de nécrose tumorale

Tableau 37. Résumé des études cliniques ouvertes étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn (MC)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N^bre de sujets (n)	Âge moyen, ans (plage)	Sexe (% de femmes)
M02-433 (MC IV)	Période de prolongation ouverte de l'étude contrôlée par placebo M02-403	Adalimumab en mode ouvert à raison de 40 mg au début de l'étude (semaine 0) et à la semaine 2. À la semaine 4, répartition entre les 3 groupes de traitement à double insu (adalimumab aux 2 sem., adalimumab 1 f.p.s. ou placebo) et le groupe adalimumab aux 2 sem. en mode ouvert, selon la rémission clinique, ou non, au début de l'étude. Après 1 an (semaine 56), début de la période de prolongation à long terme ≥ 5 ans (comprenant la période de l'étude antérieure M02-403); les patients ayant reçu le traitement à double insu sont passés au traitement par l'adalimumab aux 2 sem. en mode ouvert et ceux ayant reçu le traitement en mode ouvert ont poursuivi ce traitement.			
		Tous les traitements	276	39 (18 - 74)	54,7
M04-690 (MC V)	Période de prolongation ouverte des études contrôlées par placebo M04-691 ou M02-404	Les patients d'un groupe traité à double insu sont passés au groupe adalimumab en mode ouvert à raison de 40 mg aux 2 sem.; les patients d'un groupe traité en mode ouvert ont continué selon le même schéma posologique (aux 2 sem. ou 1 f.p.s.)			
		Cohorte de l'étude M02-404	467	Tous	Tous
		Cohorte de l'étude M02-691	310	38 (17 - 75)	62,4

Description des études cliniques

L'induction d'une rémission clinique selon l'indice d'activité de la maladie de Crohn (score CDAI < 150) a été évaluée dans le cadre des études M02-403 et M04-691.

Dans le cadre de l'étude M02-403, 299 patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF ont été répartis de façon aléatoire entre les 4 groupes de traitement suivants : placebo aux semaines 0 et 2; adalimumab à 160 mg à la semaine 0 et à 80 mg à la semaine 2; adalimumab à 80 mg à la

semaine 0 et à 40 mg à la semaine 2; enfin, adalimumab à 40 mg à la semaine 0 et à 20 mg à la semaine 2.

Dans le cadre de l'étude M04-691, 325 patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par l'infliximab ont reçu, après la répartition aléatoire, soit 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2, soit un placebo aux semaines 0 et 2.

Le maintien de la rémission clinique a été évalué dans le cadre de l'étude M02-404.

Pendant la période ouverte de l'étude M02-404, 854 patients ont reçu 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 40 mg d'adalimumab à la semaine 2. À la semaine 4, les patients ont été stratifiés selon leur réponse au traitement et leur utilisation antérieure d'un anti-TNF (oui ou non), puis ils ont été répartis de façon aléatoire entre les 3 groupes suivants (traitement administré à double insu) : adalimumab à 40 mg toutes les 2 semaines, adalimumab à 40 mg chaque semaine ou placebo. L'étude a duré 56 semaines en tout. Les patients qui présentaient une réponse clinique (diminution du score CDAI ≥ 70) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément des patients qui ne répondaient pas au traitement à la semaine 4. La diminution progressive de la corticothérapie était autorisée à partir de la semaine 8.

L'étude M05-769 a servi à évaluer la cicatrisation de la muqueuse chez 135 patients qui ont reçu de l'adalimumab en traitement d'induction en mode ouvert à raison de 160 mg et de 80 mg aux semaines 0 et 2, puis qui ont été stratifiés selon leur réponse au traitement et ont reçu l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ou un placebo durant un maximum de 52 semaines. À la semaine 52, les patients sont passés à la période ouverte de l'étude où ils ont reçu 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines durant une période additionnelle maximale de 36 semaines.

Résultats des études

Réponses cliniques

Études M02-403 et M04-691

Le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique à la semaine 4 était plus élevé (une différence statistiquement significative) dans les groupes traités par l'adalimumab à raison de 160 mg et de 80 mg que dans les groupes placebo et ce, tant chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF (étude M02-403) que chez les patients qui ne répondaient plus ou qui étaient intolérants au traitement par l'infliximab (étude M04-691) (Tableau 38 et Tableau 39, respectivement).

Le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique grâce au traitement d'induction par 160 mg et 80 mg d'adalimumab était plus élevé chez les patients qui prenaient un corticostéroïde que chez ceux qui n'en prenaient pas.

Tableau 38. Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique chez des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab (étude M02-403) (pourcentage de patients)

Réponse		Placebo N = 74	Adalimumab 160 mg et 80 mg N = 76
Semaine 4	Rémission clinique Différence[a] (IC à 95 %)	12 %	36 %[b] 23,4 (10,3 - 36,4)
	Réponse clinique (RC-100) Différence[a] (IC à 95 %)	24 %	49 %[c] 24,4 (9,5 - 39,3)
	Réponse clinique (RC-70) Différence[a] (IC à 95 %]	34 %	58 %[c] 24,1 (8,6 - 39,6)

Toutes les valeurs de *p* correspondent à des comparaisons par paires des pourcentages dans les groupes adalimumab et placebo.
[a] Différence entre les groupes adalimumab et placebo quant au pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique ou une réponse clinique; IC à 95 % fondé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.
[b] $p < 0,001$
[c] $p < 0,01$
IC = intervalle de confiance; Rémission clinique = score CDAI < 150; Réponse clinique 100 (RC-100) et réponse clinique 70 (RC-70) = diminution du score CDAI initial d'au moins 100 points et d'au moins 70 points, respectivement.

Tableau 39. Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab (étude M04-691) (pourcentage de patients)

Réponse		Placebo N = 166	Adalimumab 160 mg et 80 mg N = 159
Semaine 4	Rémission clinique Différence[a] (IC à 95 %)	7 %	21 %[b] 14,2 (6,7 - 21,6)
	Réponse clinique (RC-100) Différence[a] (IC à 95 %)	25 %	38 %[c] 13,7 (3,7 - 23,7)
	Réponse clinique (RC-70) Différence[a] (IC à 95 %)	34 %	52 %[c] 17,8 (7,3 - 28,4)

Toutes les valeurs de *p* correspondent à des comparaisons par paires des pourcentages dans les groupes adalimumab et placebo.
[a] Différence entre les groupes adalimumab et placebo quant au pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique ou une réponse clinique; IC à 95 % fondé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.
[b] $p < 0,001$
[c] $p < 0,01$
IC = intervalle de confiance; Rémission clinique = score CDAI < 150; Réponse clinique 100 (RC-100) et réponse clinique 70 (RC-70) = diminution du score CDAI initial d'au moins 100 points et d'au moins 70 points, respectivement.

Le Tableau 40 présente les taux de rémission clinique à la semaine 4, par facteur prédictif de départ, chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab.

Tableau 40. Rémission clinique à la semaine 4, par facteur prédictif de départ, chez des patients ayant déjà reçu de l'infliximab (étude M04-691)

Facteurs prédictifs de départ		Placebo N = 166	Adalimumab 160 mg et 80 mg N = 159
Utilisation d'un corticostéroïde		3/73 (4,1)	18/55 (32,7)
Non-utilisation d'un corticostéroïde		9/93 (9,7)	16/104 (15,4)
Utilisation d'un aminosalicylate		6/60 (10,0)	6/45 (13,3)
Non-utilisation d'un aminosalicylate		6/106 (5,7)	28/114 (24,6)
Score CDAI	≤ 300	8/81 (9,9)	24/75 (32,0)
	> 300	4/85 (4,7)	10/84 (11,9)

CDAI = indice d'activité de la maladie de Crohn

Étude M02-404

À la semaine 4, 58 % (499/854) des patients avaient obtenu une réponse clinique et ont été évalués dans le cadre de l'analyse principale; 48 % de ces derniers avaient déjà reçu un autre anti-TNF. Parmi les patients qui avaient obtenu une réponse clinique à la semaine 4, un pourcentage significativement plus élevé sur le plan statistique ont obtenu une rémission clinique aux semaines 26 et 56 dans les groupes recevant l'adalimumab en traitement d'entretien, comparativement au groupe recevant le placebo en traitement d'entretien (Tableau 41).

Tableau 41. Maintien de la rémission clinique et de la réponse clinique (pourcentage de patients) (étude M02-404)

Réponse		Placebo N = 170	Adalimumab 40 mg aux 2 sem. N = 172	Adalimumab 40 mg 1 f.p.s. N = 157
Semaine 26	Rémission clinique Différence[a] (IC à 95 %)	17 %	40 %[b] 22,5 (13,2 - 31,7)	47 %[b] 29,4 (19,8 - 39,1)
	Réponse clinique (RC-100) Différence[a] (IC à 95 %)	27 %	52 %[b] 25,3 (15,3 - 35,3)	52 %[b] 25,8 (15,5 - 36,0)
	Réponse clinique (RC-70) Différence[a] (IC à 95 %)	28 %	54 %[b] 25,8 (15,8 - 35,9)	56 %[b] 27,8 (17,5 - 38,1)
Semaine 56	Rémission clinique Différence[a] (IC à 95 %)	12 %	36 %[b] 24,3 (15,6 - 32,9)	41 %[b] 29,6 (20,5 - 38,7)
	Réponse clinique (RC-100) Différence[a] (IC à 95 %)	17 %	41 %[b] 24,8 (15,6 - 34,0)	48 %[b] 31,3 (21,7 - 40,9)
	Réponse clinique (RC-70) Différence[a] (IC à 95 %)	18 %	43 %[b] 25,4 (16,9 - 34,7)	49 %[b] 31,4 (21,7 - 41,1)

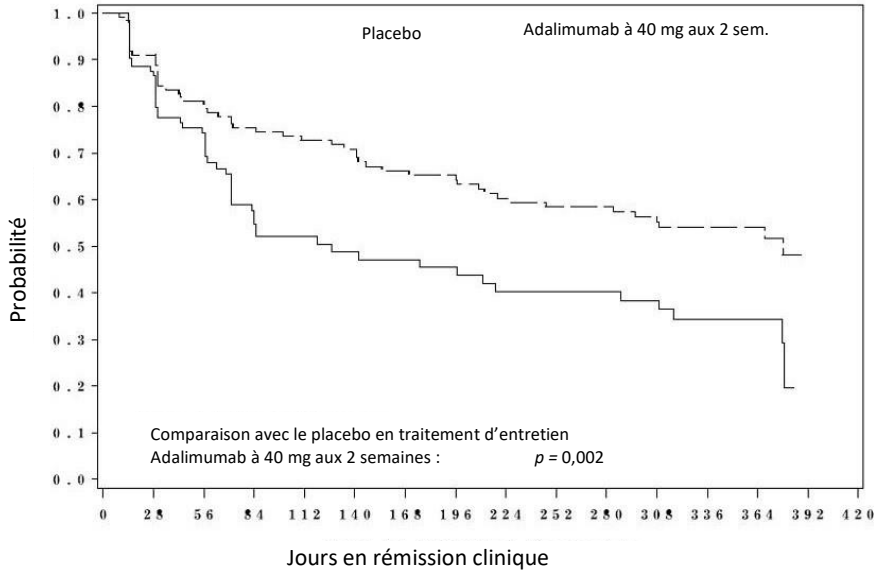
[a] Différence entre les groupes adalimumab et placebo quant au pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique ou une réponse clinique; IC à 95 % fondé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.
[b] $p < 0,001$ (adalimumab contre placebo; comparaison par paires des pourcentages)
IC = intervalle de confiance; f.p.s. = fois par semaine; Rémission clinique = score CDAI < 150; Réponse clinique 100 (RC-100) et réponse clinique 70 (RC-70) = diminution du score CDAI initial d'au moins 100 points et d'au moins 70 points, respectivement.

Un pourcentage plus élevé de patients a obtenu une rémission et a pu cesser de prendre des corticostéroïdes pendant au moins 90 jours dans les groupes recevant un traitement d'entretien par l'adalimumab que dans le groupe placebo à la semaine 26 (adalimumab toutes les 2 semaines : 19 %; adalimumab chaque semaine : 15 %; placebo : 3 %; $p < 0,02$) et à la semaine 56 (adalimumab toutes les 2 semaines : 29 %; adalimumab chaque semaine : 20 %; placebo : 5 %; $p < 0,01$).

Dans le cadre de l'étude M02-404, 117 patients présentaient au moins 1 fistule avec écoulement à la visite marquant le début de l'étude et à la visite de sélection. Parmi ces derniers, 23 des 70 patients des groupes adalimumab (2 schémas posologiques), comparativement à 6 des 47 patients du groupe placebo, ne présentaient pas de fistule avec écoulement lors des 2 dernières évaluations.

Parmi les patients qui répondaient au traitement à la semaine 4 et qui ont obtenu une rémission pendant l'étude, les patients recevant le traitement d'entretien par l'adalimumab ont maintenu une rémission significativement plus longtemps que les patients ayant reçu le placebo (Figure 4).

Figure 4. Jours de rémission clinique pour les patients qui étaient en rémission clinique à la semaine 4 (période d'induction) de l'étude M02-404



Certains patients dont la réponse au traitement par 40 mg toutes les 2 semaines diminue pourraient bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration de l'adalimumab à 40 mg chaque semaine. Les données provenant de l'analyse en intention de traiter modifiée (mITT) de l'étude M02-404 confirment que l'augmentation de la fréquence d'administration de l'adalimumab pourrait permettre aux patients d'obtenir à nouveau une réponse clinique. Cette analyse comprenait les patients qui répondaient initialement au traitement par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, mais qui ont cessé d'y répondre. Parmi les patients qui répondaient au traitement à la semaine 4, qui étaient en rémission à la semaine 12, mais qui n'ont pas maintenu cette rémission après la semaine 12 et chez qui la fréquence d'administration de l'adalimumab a été augmentée à 40 mg chaque semaine (n = 14), 71 % (10/14) ont obtenu une nouvelle rémission clinique dans un délai médian de 9 semaines.

Certains patients qui n'ont pas répondu au traitement par l'adalimumab à la semaine 4 (période d'induction) pourraient bénéficier d'un traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. Les données disponibles laissent entendre qu'une réponse clinique se produit habituellement en moins de 4 semaines de traitement. Il faut réexaminer soigneusement la poursuite du traitement chez le patient qui ne répond pas au traitement au cours de cette période.

Les symptômes, le bien-être général et les capacités fonctionnelles ont été évalués à l'aide du questionnaire IBDQ sur la maladie inflammatoire de l'intestin (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*). Le traitement par l'adalimumab a entraîné des améliorations statistiquement significatives du score IBDQ total qui sert à évaluer les symptômes intestinaux, les symptômes généraux, le bien-être émotionnel et le fonctionnement social, comparativement au placebo ($p < 0,001$), à la semaine 4 des études M02-403 et M04-691 et aux semaines 26 et 56 de l'étude M02-404.

Étude M05-769

Une étude avec examen endoscopique (n = 135) a permis d'évaluer les taux de cicatrisation de la muqueuse chez les patients atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement

évolutive qui ont reçu de l'adalimumab ou un placebo après la répartition aléatoire. Après 8 semaines de traitement (semaine 12 de l'étude), bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs (p = 0,056), une tendance vers des taux de cicatrisation plus élevés a été constatée chez les sujets traités par l'adalimumab que chez ceux ayant reçu le placebo (cicatrisation de la muqueuse chez 27,4 % [17/62] des sujets du groupe adalimumab, comparativement à 13,1 % [8/61] du groupe placebo). Dans cette étude, les sujets du groupe placebo ont reçu de l'adalimumab en traitement d'induction en mode ouvert.

Colite ulcéreuse

L'innocuité et l'efficacité de doses multiples d'adalimumab ont été évaluées chez des patients adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive (score Mayo de 6 à 12 sur une échelle de 0 à 12 points, avec un sous-score à l'endoscopie de 2 ou 3 sur une échelle de 0 à 3) malgré un traitement concomitant ou antérieur par un immunosuppresseur (p. ex., un corticostéroïde, l'azathioprine ou la 6-MP) dans le cadre de 2 études cliniques contrôlées par placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M06-826 et M06-827) et de 1 étude de prolongation ouverte. Les patients admis aux études M06-826 et M06-827 n'avaient jamais reçu d'anti-TNF, alors que l'étude M06-827 permettait également la participation de patients qui ne répondaient plus ou qui étaient intolérants au traitement par des anti-TNF. Quarante pour cent (40 %) des patients inscrits à l'étude M06-827 avaient déjà utilisé un autre anti-TNF.

L'emploi concomitant d'un aminosalicylate, d'un corticostéroïde et/ou d'un immunomodulateur à une dose stable était permis. Au début des études M06-826 et M06-827, certains patients recevaient un aminosalicylate (69 %), un corticostéroïde (59 %) et/ou de l'azathioprine ou de la 6-MP (37 %), et 92 % d'entre eux ont continué de recevoir au moins un de ces médicaments.

Le Tableau 42 résume les études cliniques contrôlées et le Tableau 43 résume l'étude clinique ouverte qui ont été menées chez des patients atteints de colite ulcéreuse.

Tableau 42. Résumé des études cliniques contrôlées étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez des patients atteints de colite ulcéreuse (CU)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N^bre^ de sujets (n)	Âge moyen, ans (plage)	Sexe (% de femmes)
M06-826 (CU I) (ULTRA I)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu (semaines 0 à 8), contrôlé par placebo et portant sur le traitement d'induction et suivi d'une période de prolongation ouverte (semaines 8 à 52)	Adalimumab, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg aux 2 sem. à compter de la semaine 4	223[a]	38 ± 13 (18 - 75)	38,1
		Adalimumab, 80 mg à la semaine 0, puis 40 mg aux 2 sem. à compter de la semaine 2	130	42 ± 14 (18 - 75)	40,0
		Placebo	222[a]	40 ± 13 (18 - 74)	37,4

	chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF	Sous-cutanée 52 semaines			
M06-827 (CU II) (ULTRA II)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et portant sur le traitement d'induction et le traitement d'entretien	Adalimumab, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg aux 2 sem. à compter de la semaine 4 Placebo Sous-cutanée 52 semaines	248 246	40 ± 12 (18 - 72) 41 ± 13 (18 - 79)	42,7 38,2

[a] 130 sujets ont été répartis de façon aléatoire pour l'analyse d'efficacité principale.

Tableau 43. Résumé de l'étude clinique ouverte étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez des patients atteints de colite ulcéreuse (CU)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
M10-223 (CU III)	Période de prolongation ouverte des études contrôlées M06-826 et M06-827	Les patients provenant d'un groupe traité à double insu sont passés au groupe adalimumab à raison de 40 mg aux 2 sem.; les patients provenant d'un groupe traité en mode ouvert ont continué selon le même schéma posologique (aux 2 sem. ou 1 f.p.s.) Sous-cutanée Jusqu'à 292 semaines	498	42 ± 13 (19 - 76)	36,9

f.p.s. = fois par semaine

Description des études cliniques

L'induction d'une rémission clinique (définie par un score Mayo ≤ 2 sans sous-score individuel > 1) à la semaine 8 a été évaluée dans le cadre de l'étude M06-826 pour laquelle 390 patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF ont été répartis de façon aléatoire entre les 3 groupes de traitement aux fins de l'analyse principale de l'efficacité. Les sujets du groupe placebo ont reçu un placebo aux semaines 0, 2, 4 et 6. Les patients du groupe adalimumab 160 et 80 ont reçu 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, et ceux du groupe adalimumab 80 et 40 ont reçu 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. Après la semaine 2, les patients des 2 groupes adalimumab ont reçu 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines. La rémission clinique a été évaluée à la semaine 8.

L'induction d'une rémission clinique à la semaine 8, la rémission clinique à la semaine 52 et le maintien d'une rémission clinique (défini comme une rémission clinique observée tant à la semaine 8 qu'à la semaine 52) ont été étudiées dans le cadre de l'étude M06-827 pour laquelle

518 patients ont été répartis de façon aléatoire, puis ils ont reçu soit de l'adalimumab (160 mg à la semaine 0, suivis de 80 mg à la semaine 2 et de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4 et jusqu'à la semaine 50), soit un placebo (à compter de la semaine 0 et toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 50). La réduction progressive de la dose de corticostéroïdes était permise à compter de la semaine 8.

Résultats des études

Réponses cliniques

À la fois dans l'étude M06-826 et dans l'étude M06-827, une plus grande proportion de sujets ont obtenu une rémission clinique à la semaine 8 avec le traitement d'induction par l'adalimumab à raison de 160 mg et de 80 mg qu'avec le placebo (Tableau 44). Dans l'étude M06-826, aucune différence statistiquement significative quant aux taux de rémission clinique n'a été observée entre le groupe adalimumab à 80 mg et à 40 mg et le groupe placebo à la semaine 8; en outre, aucune différence statistiquement significative quant à la réponse clinique ou à la cicatrisation de la muqueuse n'a été observée entre le groupe adalimumab à 160 mg et à 80 mg et le groupe placebo à la semaine 8. Une réponse clinique à la semaine 8 a été obtenue par 54,6 % (71/130) des sujets du groupe adalimumab à 160 mg et à 80 mg et par 44,6 % (58/130) des sujets du groupe placebo, avec une différence de 10,0 % entre les traitements (IC à 95 % : de −2,1 à 22,1). La cicatrisation de la muqueuse à la semaine 8 a été obtenue par 46,9 % (61/130) des sujets du groupe adalimumab et 41,5 % (54/130) des sujets du groupe placebo; la différence entre les traitements était de 5,4 % (IC à 95 % : de −6,7 à 17,4).

Dans l'étude M06-827, la rémission clinique à la semaine 52 (un paramètre d'évaluation principal conjoint) a été obtenue par 17,3 % (43/248) des sujets du groupe adalimumab et 8,5 % (21/246) du groupe placebo. Le maintien de la rémission clinique (à la fois à la semaine 8 et à la semaine 52) a été obtenu par 8,5 % (21/248) des sujets du groupe adalimumab et 4,1 % (10/246) des sujets du groupe placebo. Parmi les sujets traités par l'adalimumab qui étaient en rémission à la semaine 8, 51 % (21/41) étaient toujours en rémission à la semaine 52. Par ailleurs, 46,8 % (116/248) des sujets du groupe adalimumab sont passés à un traitement de sauvetage en mode ouvert à cause de l'absence de réponse, comparativement à 54,9 % (135/246) des sujets du groupe placebo. Durant la période à double insu, 5,6 % (14/248) des sujets du groupe adalimumab et 7,7 % (19/246) des sujets du groupe placebo se sont retirés de l'étude sans évaluation finale pour des raisons non liées à la colite ulcéreuse (pas à cause d'un manque d'efficacité ou d'événements indésirables liés à la colite). Dans le groupe adalimumab, 79 (31,9 %) sujets ont effectué les visites des semaines 8 et 52, comparativement à 56 (22,8 %) dans le groupe placebo.

À la semaine 8 et à la semaine 52, respectivement, une réponse clinique a été obtenue par 50,4 % (125/248) et 30,2 % (75/248) des sujets du groupe adalimumab et par 34,6 % (85/246) et 18,3 % (45/246) des sujets du groupe placebo; la différence entre les traitements était de 15,9 % (IC à 95 % : de 7,0 à 24,2) et de 11,9 % (IC à 95 % : de 4,3 à 19,2), respectivement. Le maintien de la réponse clinique (à la fois à la semaine 8 et à la semaine 52) a été obtenu par 23,8 % (59/248) des sujets du groupe adalimumab et 12,2 % (30/246) des sujets du groupe placebo; la différence entre les traitements était de 11,6 % (IC à 95 % : de 4,7 à 18,1).

La cicatrisation de la muqueuse (amélioration au niveau de la muqueuse objectivée à l'endoscopie) aux semaines 8 et 52, respectivement, a été obtenue par 41,1 % (102/248) et 25,0 % (62/248) des sujets du groupe adalimumab et par 31,7 % (78/246) et 15,4 % (38/246)

des sujets du groupe placebo; la différence entre les traitements était de 9,4 % (IC à 95 % : de 0,8 à 17,6) et de 9,6 % (IC à 95 % : de 2,3 à 16,4). La cicatrisation de la muqueuse (à la fois à la semaine 8 et à la semaine 52) s'est maintenue chez 18,5 % (46/248) du groupe adalimumab et 10,6 % (26/246) du groupe placebo; la différence entre les traitements était de 8,0 % (IC à 95 % : de 1,6 à 14,0).

Dans le groupe adalimumab, 13,3 % (20/150) des sujets qui prenaient un corticostéroïde au début de l'étude ont pu interrompre leur corticothérapie avant la semaine 52 et obtenir une rémission à la semaine 52, comparativement à 5,7 % (8/140) dans le groupe placebo.

Tableau 44. Études M06-826 et M06-827 – Résumé des résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal, aux paramètres d'évaluation principaux conjoints ordonnés et aux paramètres d'évaluation secondaires ordonnés

Analyse[a]	Placebo	Adalimumab 160, 80 et 40 mg	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
Étude M06-826	N = 130	N = 130	
Paramètre d'évaluation principal			
Rémission clinique à la semaine 8	9,2 %	18,5 %[a]	9,2 (0,9 - 17,6)
Étude M06-827	N = 246	N = 248	
Paramètres d'évaluation principaux conjoints ordonnés			
1. Rémission à la semaine 8	9,3 %	16,5 %[a]	7,2 (1,2 -12,9)
2. Rémission à la semaine 52	8,5 %	17,3 %[a]	8,8 (2,8 - 14,5)

Remarque : D'après la méthode d'imputation des résultats des non-répondeurs, toutes les valeurs manquantes relatives à la rémission ont été considérées comme une absence de rémission. Les sujets qui sont passés directement au traitement par l'adalimumab en mode ouvert ont été considérés comme n'ayant pas obtenu de rémission au moment du passage à ce traitement et par la suite.

Rémission clinique d'après le score Mayo : score Mayo $\geq$ 2 sans sous-score individuel > 1.

Le score Mayo comprend 4 sous-scores (fréquence des selles, rectorragies, résultats à l'endoscopie et évaluation globale du médecin). Les scores Mayo vont de 0 à 12.

[a] $p < 0,05$, adalimumab contre placebo, d'après la comparaison par paires des pourcentages

Dans le sous-groupe des patients de l'étude M06-827 ayant déjà reçu un anti-TNF, la différence entre les traitements quant au taux d'induction d'une rémission clinique était inférieure à ce qui a été observé dans l'ensemble de la population à l'étude, et la différence entre les traitements quant au maintien de la rémission clinique et à la rémission clinique à la semaine 52 semblait similaire à ce qui a été observé dans l'ensemble de la population à l'étude.

Hidradénite suppurée

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre de 2 études contrôlées par placebo, à double insu et à répartition aléatoire menées chez des adultes atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentaient une intolérance à un traitement antibiotique à action générale ou chez qui ce type de traitement était contre-indiqué. Les patients ayant participé à ces

2 études étaient atteints d'hidradénite suppurée de stade II ou III selon la classification de Hurley et présentaient au moins 3 abcès ou nodules inflammatoires. Le Tableau 45 résume les études cliniques menées chez des patients atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive.

Tableau 45. Résumé des études cliniques évaluant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de l'hidradénite suppurée

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N^bre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
M11-313 (PIONEER I)	Contrôlée par placebo, à double insu, à répartition aléatoire, 2 périodes de traitement	Période A – 12 semaines Adalimumab, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg 1 f.p.s. de la semaine 4 à la semaine 11 Placebo Période B – 24 semaines Adalimumab, 40 mg 1 f.p.s. Adalimumab, 40 mg aux 2 sem. Placebo Sous-cutanée 36 semaines	307	37,0 (18 - 67)	63,8
M11-810 (PIONEER II)	Contrôlée par placebo, à double insu, à répartition aléatoire, 2 périodes de traitement	Période A – 12 semaines Adalimumab, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg 1 f.p.s. de la semaine 4 à la semaine 11 Placebo Période B – 24 semaines Adalimumab, 40 mg 1 f.p.s. Adalimumab, 40 mg aux 2 sem. Placebo Sous-cutanée 36 semaines	326	35,5 (18 - 69)	67,8

f.p.s. = fois par semaine

Description des études cliniques

Les études comprenaient toutes deux une période de traitement initiale à double insu d'une durée de 12 semaines (période A) et une période de traitement subséquente à double insu d'une durée de 24 semaines (période B). Pendant la période A, les patients ont reçu un placebo ou l'adalimumab à la dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2 et 40 mg chaque semaine à compter de la semaine 4 et jusqu'à la semaine 11. Après 12 semaines de traitement, les patients qui avaient reçu l'adalimumab pendant la période A ont été à nouveau répartis aléatoirement au début de la période B entre les 3 groupes de traitement (soit adalimumab à 40 mg chaque semaine, adalimumab à 40 mg toutes les 2 semaines ou

placebo), de la semaine 12 à la semaine 35. Pendant la période B, les patients affectés aléatoirement au groupe placebo pour la période A ont reçu l'adalimumab à 40 mg chaque semaine (étude M11-313) ou un placebo (étude M11-810) à l'insu. La répartition aléatoire effectuée à la période A dans le cadre des 2 études était stratifiée en fonction du stade de Hurley initial (II ou III). Le stade de Hurley d'un sujet correspondait au pire stade de Hurley parmi toutes les régions anatomiques touchées. La prise concomitante d'antibiotiques au début de l'étude (oui ou non) était un autre facteur pris en considération lors de la répartition aléatoire dans le cadre de l'étude M11-810.

Le principal paramètre d'évaluation des 2 études était l'obtention d'une réponse HiSCR (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* ou réponse clinique au traitement de l'hidradénite suppurée) à la semaine 12. La réduction des lésions inflammatoires et la prévention de l'aggravation des abcès et des fistules avec écoulement ont été évaluées au moyen de la réponse HiSCR (définie comme une réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires, sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules avec écoulement, par rapport au nombre initial). L'atténuation de la douleur cutanée attribuable à l'hidradénite suppurée a été évaluée à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique à 11 points chez les patients ayant obtenu un score initial d'au moins 3 au moment de leur admission à l'étude.

La majorité des patients étaient de sexe féminin, obèses (≥ 90 kg, IMC ≥ 30), fumeurs et atteints d'hidradénite suppurée depuis plus de 9 ans. Leur score de Sartorius modifié moyen s'élevait à 131,6, le nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires était de 12,8 et le nombre de fistules avec écoulement, de 3,8.

Les patients qui participaient aux études M11-313 et M11-810 ont eu la possibilité de participer à une étude de prolongation ouverte, l'étude M12-555, au cours de laquelle l'adalimumab a été administré à raison de 40 mg chaque semaine. L'étude M12-555 visait à déterminer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité à long terme de l'adalimumab chez des sujets atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive pendant une période d'au moins 60 semaines.

Les patients ont utilisé quotidiennement un nettoyant antiseptique topique tout au long des 3 études.

Résultats des études

Réponses cliniques

Études M11-313 et M11-810

Pendant la période A des études M11-313 et M11-810 menées chez des patients atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive, une proportion plus grande et statistiquement significative de patients ayant reçu de l'adalimumab à raison de 40 mg chaque semaine a obtenu une réponse HiSCR à la semaine 12, comparativement aux patients du groupe placebo. Les résultats sont illustrés au Tableau 46.

Tableau 46. Réponse clinique à la semaine 12 (études M11-313 et M11-810)

Paramètre d'évaluation	M11-313 (PIONEER I)		M11-810 (PIONEER II)	
	Placebo	Adalimumab 40 mg 1 f.p.s.	Placebo	Adalimumab 40 mg 1 f.p.s.
Réponse HiSCR	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)
Différence (IC à 95 %)[a]	15,9 % (5,3 % - 26,5 %)		31,5 % (20,7 % - 42,2 %)	
Valeur de *p*[b]	0,003		< 0,001	

[a] L'IC à 95 % pour la différence ajustée en fonction des strates a été calculé en fonction de l'extension du test statistique de Mantel-Haenszel pour la comparaison entre 2 groupes de traitement, après ajustement pour tenir compte du stade de Hurley initial (II/III) dans l'étude M11-313 et du stade de Hurley initial (II/III) et de la prise d'antibiotiques au début de l'étude (oui ou non) dans l'étude M11-810.

[b] La valeur de *p* a été calculée à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel, après ajustement pour tenir compte du stade de Hurley initial (II/III) dans l'étude M11-313, et du stade de Hurley initial (II/III) et de la prise d'antibiotiques au début de l'étude (oui ou non) dans l'étude M11-810.

f.p.s. = fois par semaine; HiSCR = *Hidradenitis suppurativa clinical response* (réponse clinique au traitement de l'hidradénite suppurée); IC = intervalle de confiance

À la semaine 12, une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'adalimumab dans le cadre de l'étude M11-810 a obtenu une réduction d'au moins 30 % de la douleur cutanée attribuable à l'hidradénite suppurée, comparativement aux patients du groupe placebo (45,7 % c. 20,7 %, $p < 0,001$); cette différence n'a pas été significative dans l'étude M11-313 (27,9 % c. 24,8 %, $p = 0,628$). Pendant la période de traitement initiale de 12 semaines de l'étude M11-313, 13,7 % des patients traités par l'adalimumab ont présenté des poussées de la maladie, comparativement à 35,7 % des patients du groupe placebo. Dans le cadre de l'étude M11-810, 11,0 % des patients traités par l'adalimumab et 35,0 % des patients du groupe placebo ont présenté des poussées de la maladie.

Chez les patients affectés aléatoirement au traitement par l'adalimumab pendant la période A qui ont obtenu une réponse HiSCR à la semaine 12 et qui ont de nouveau été répartis aléatoirement pour recevoir l'adalimumab chaque semaine (n = 52), l'adalimumab toutes les 2 semaines (n = 52) ou un placebo (n = 53), 24 patients (46,2 %), 22 patients (42,3 %) et 32 patients (60,4 %), respectivement, ont arrêté le traitement avant la semaine 36; 17 patients (32,7 %), 20 patients (38,5 %) et 27 patients (50,9 %) ont arrêté le traitement à l'étude principalement en raison d'une perte de réponse telle que définie dans le protocole.

Chez les patients qui ont obtenu une réponse au moins partielle à la semaine 12 (réduction ≥ 25 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires) après avoir reçu l'adalimumab à raison de 40 mg chaque semaine, le pourcentage de patients à avoir obtenu une réponse HiSCR à la semaine 24 a été de 57,1 % dans le groupe traité par 40 mg d'adalimumab chaque semaine, de 51,4 % dans celui traité par 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines et de 32,9 % dans le groupe placebo. À la semaine 36, ces pourcentages s'élevaient à 55,7 % dans le groupe traité par 40 mg d'adalimumab chaque semaine, à 40,0 % dans celui traité par 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines et à 30,1 % dans le groupe placebo.

Psoriasis en plaques

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre d'études contrôlées bien conçues, à répartition aléatoire et à double insu, auxquels ont participé plus de 1600 patients de 18 ans et plus atteints de psoriasis en plaques chronique modéré ou grave et candidats à un traitement à action générale ou à une photothérapie.

Le Tableau 47 résume les études cliniques contrôlées qui ont été menées chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave.

Tableau 47. Résumé des études cliniques contrôlées étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement du psoriasis (Ps)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N^bre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
M03-656 (Ps I)	Période A : Traitement à double insu et contrôlé par placebo, patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré ou grave (score PASI ≥ 12, surface corporelle atteinte ≥ 10 %); les patients ont reçu, après une répartition aléatoire de 2:1, soit l'adalimumab, soit le placebo.	Dose initiale : Adalimumab, 80 mg			
		Période A – 16 semaines Adalimumab, 40 mg aux 2 sem.	814	44,1 ± 13,2	32,9
		Placebo	398	45,4 ± 13,4	35,4
	Période B : Traitement en mode ouvert; tous les patients ayant obtenu une réponse PASI ≥ 75 à la semaine 16 ont reçu de l'adalimumab.	Période B – 17 semaines Adalimumab 40 mg aux 2 sem.	606	43,9 ± 13,2	30,7
	Période C : Traitement à double insu et contrôlé par placebo; les patients ayant maintenu une réponse PASI ≥ 75 à la semaine 33 et ayant reçu le traitement actif pendant la période A de l'étude ont reçu, après une répartition aléatoire de 1:1, soit l'adalimumab, soit le placebo.	Période C – 19 semaines Adalimumab, 40 mg aux 2 sem.	250	44,3 ± 13,0	29,6
		Placebo	240	43,4 ± 13,2	25,4
		Sous-cutanée 52 semaines			

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
M04-716 (Ps II)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, contrôlée par placebo et traitement actif, menée chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave (score PASI ≥ 10, surface corporelle atteinte ≥ 10 %), candidats à un traitement à action générale ou à une photothérapie et n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un traitement topique.	Adalimumab, 80 mg, puis 40 mg aux 2 sem. Placebo MTX en capsules (de 7,5 à 25,0 mg) Sous-cutanée et orale 16 semaines	108 53 110	42,9 ± 12,6 40,7 ± 11,4 41,6 ± 12,0	35,2 34,0 33,6
M02-528 (Ps III)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, évaluant diverses posologies chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave (surface corporelle atteinte ≥ 5 %) n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un traitement topique.	Adalimumab, 80 mg, puis 40 mg aux 2 sem. Adalimumab, 80 mg, puis 40 mg 1 f.p.s. Placebo Sous-cutanée 12 semaines	45 50 52	45,8 ± 11,6 43,8 ± 13,3 43,3 ± 13,1	28,9 34,0 34,6
M13-674 (Ps IV)	Période A : Traitement à double insu et contrôlé par placebo, patients atteints de psoriasis unguéal modéré ou grave (atteinte modérée ou plus grave selon l'évaluation globale du médecin et l'évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin; un score mNAPSI pour l'ongle cible ≥ 8 avec une surface corporelle atteinte ≥ 10 % ou un score mNAPSI pour l'ongle cible ≥ 8 avec un score total mNAPSI ≥ 20 et une surface corporelle atteinte ≥ 5 %); les patients ont reçu, après une répartition aléatoire de 1:1, soit l'adalimumab, soit le placebo. Période B : Traitement en mode ouvert; tous les patients ont reçu l'adalimumab.	Période A – 26 semaines Adalimumab, 80 mg puis 40 mg aux 2 sem. Placebo Période B – 26 semaines Adalimumab, 40 mg aux 2 sem. Sous-cutanée 52 semaines	217	46,7 ± 12,0	15,7

f.p.s. = fois par semaine; MTX = méthotrexate; PASI = indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*); mNAPSI = indice modifié de la gravité du psoriasis unguéal (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*)

Pour l'ensemble des groupes de traitement de l'étude M03-656, le score moyen à l'indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis (PASI) au début de l'étude était de 18,9; l'atteinte était

modérée (52,6 %), grave (41,3 %) ou très grave (6,1 %) selon l'évaluation globale initiale réalisée par le médecin.

Pour l'ensemble des groupes de traitement de l'étude M04-716, le score PASI moyen au début de l'étude était de 19,7 et l'atteinte était légère (0,4 %), modérée (47,8 %), grave (45,6 %) ou très grave (6,3 %) selon l'évaluation globale initiale réalisée par le médecin.

Les patients qui ont participé à toutes les études de phase II et de phase III sur le psoriasis étaient admissibles à l'étude de prolongation ouverte où l'adalimumab était administré pendant au moins 108 semaines additionnelles. Durant cette étude, 1468 patients ont reçu au moins 1 dose d'adalimumab. De ce nombre, 1018 (69 %) ont reçu de l'adalimumab pendant au moins 108 semaines. Certains patients de l'étude M03-656 qui ont participé à l'étude de prolongation ouverte ont pu recevoir le traitement par l'adalimumab pendant une période continue de 160 semaines au cours de la première partie de l'étude de prolongation. Des 233 patients de l'étude M03-656 admissibles à l'étude de prolongation ouverte, 183 (79 %) ont reçu le traitement par l'adalimumab pendant 160 semaines à compter de la première dose d'adalimumab de l'étude M03-656 et jusqu'à la fin de la première partie de l'étude de prolongation.

Résultats des études

Réponses cliniques

Le paramètre d'évaluation principal des études M03-656, M04-716 et M02-528 était l'obtention d'une réponse PASI 75 (diminution du score PASI d'au moins 75 % par rapport aux valeurs de départ), plus précisément à la semaine 16 pour les études M03-656 et M04-716 et à la semaine 12 pour l'étude M02-528. Les autres paramètres évalués dans le cadre de ces études étaient l'état des lésions selon l'évaluation globale du médecin et d'autres réponses PASI.

Dans le cadre de l'étude M03-656, il y avait un deuxième paramètre d'évaluation principal, soit la perte de réponse satisfaisante après la semaine 33 et avant ou pendant la semaine 52. Le patient ne répondait plus de façon satisfaisante au traitement s'il présentait une diminution du score PASI de moins de 50 % par rapport aux valeurs de départ et une augmentation d'au moins 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33.

Au cours de l'étude M03-656, la réponse au traitement par l'adalimumab a été rapide; les améliorations ont été significativement supérieures comparativement au placebo pour ce qui est du pourcentage moyen d'amélioration du score PASI, des taux de réponse PASI 75 et PASI 90, et du taux de lésions « disparues ou minimes » selon l'évaluation globale du médecin à la semaine 4, la première visite de l'étude (toutes les valeurs de $p < 0,001$ contre le placebo).

Dans le cadre des études M03-656 et M04-716, plus de patients du groupe adalimumab que de patients du groupe placebo ont obtenu une diminution du score PASI d'au moins 75 % par rapport aux valeurs de départ à la semaine 16 (Tableau 48 et Tableau 49). Les patients traités par l'adalimumab ont aussi présenté des résultats supérieurs à ceux des patients du groupe placebo pour d'autres paramètres cliniques pertinents : réponse PASI 90, réponse PASI 100 (correspondant à la disparition complète des lésions cutanées psoriasiques) et taux de patients dont les lésions étaient « disparues ou minimes » selon l'évaluation globale du médecin.

Dans l'étude M04-716, les patients traités par l'adalimumab après la répartition aléatoire ont obtenu des résultats supérieurs à ceux des patients du groupe MTX pour les paramètres

suivants : réponses PASI 75, PASI 90 et PASI 100, et taux de lésions « disparues ou minimes » selon l'évaluation globale du médecin.

Tableau 48. Étude M03-656 sur le psoriasis – Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 16 (pourcentage de patients)

Réponse	Placebo N = 398	Adalimumab, 40 mg aux 2 sem. N = 814
≥ PASI 75	6,5 %	70,9 %[a]
≥ PASI 90	1,8 %	45,0 %[a]
PASI 100	0,8 %	20,0 %[a]
Évaluation globale par le médecin : lésions disparues ou minimes	4,3 %	62,2 %[a]

[a] $p < 0,001$, adalimumab contre placebo
PASI = indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis

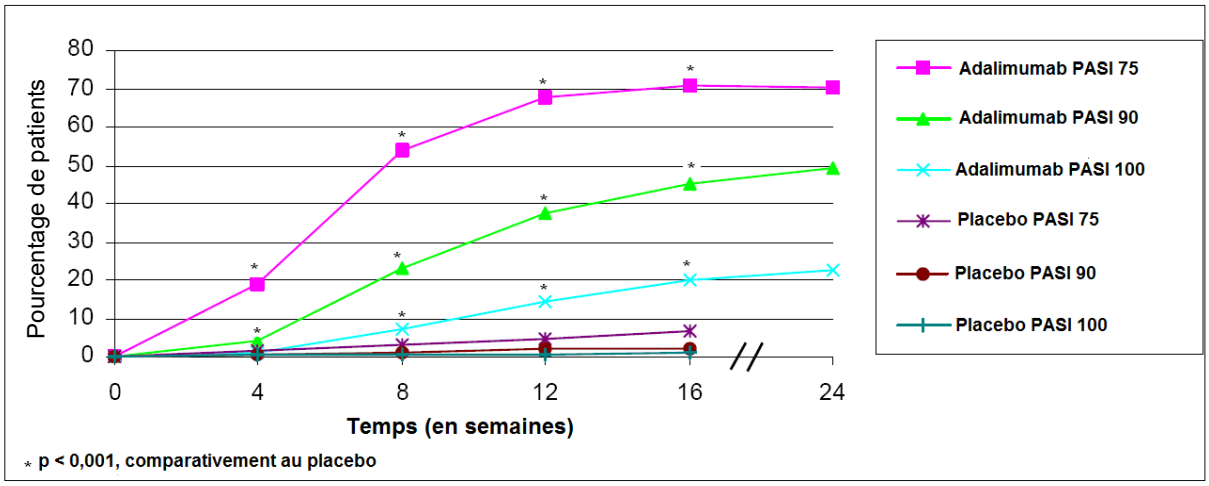
Tableau 49. Étude M04-716 sur le psoriasis – Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 16 (pourcentage de patients)

Réponse	Placebo N = 53	MTX N = 110	Adalimumab, 40 mg aux 2 sem. N = 108
≥ PASI 75	18,9 %	35,5 %	79,6 %[a,b]
≥ PASI 90	11,3 %	13,6 %	51,9 %[a,b]
PASI 100	1,9 %	7,3 %	16,7 %[c,d]
Évaluation globale par le médecin : lésions disparues ou minimes	11,3 %	30,0 %	73,1 %[c,d]

[a] $p < 0,001$, adalimumab contre placebo
[b] $p < 0,001$, adalimumab contre MTX
[c] $p < 0,01$, adalimumab contre placebo
[d] $p < 0,05$, adalimumab contre MTX
MTX = méthotrexate; PASI = indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis

Les taux de réponses PASI 75, PASI 90 et PASI 100 de la semaine 0 à la semaine 24 de l'étude M03-656 sont présentés à la Figure 5.

Figure 5. Étude M03-656 sur le psoriasis – Taux de réponse de la semaine 0 à la semaine 24



Les résultats de l'étude M02-528 ont confirmé l'efficacité de l'adalimumab qui a été démontrée dans le cadre des études M03-656 et M04-716.

Dans le cadre de l'étude M03-656, les patients qui avaient une réponse PASI 75 et qui ont continué à recevoir de l'adalimumab à la semaine 33, après une deuxième répartition aléatoire, risquaient moins de ne plus répondre de façon satisfaisante au traitement avant ou pendant la semaine 52 que les patients qui avaient une réponse PASI 75, mais qui ont reçu le placebo à partir de la semaine 33 (4,9 % contre 28,4 %; $p < 0,001$).

Au total, 233 patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 16 et à la semaine 33 ont reçu de l'adalimumab de façon continue pendant les 52 semaines de l'étude M03-656 sur le psoriasis, puis ils ont continué à recevoir de l'adalimumab durant l'étude de prolongation ouverte. La proportion de patients qui ont obtenu une disparition complète des lésions cutanées (réponse PASI 100) s'est généralement maintenue jusqu'à la semaine 108 (31,8 % au début de l'étude de prolongation ouverte [n = 74/233]; 30,1 % à la semaine 108 [n = 69/229] [160 semaines en tout]).

Au total, 94 patients ont été répartis de façon aléatoire et ont reçu de l'adalimumab dans l'étude M04-716 sur le psoriasis, puis ils ont continué à recevoir de l'adalimumab durant l'étude de prolongation ouverte. La proportion de patients dont la réponse PASI 75 s'est maintenue après une période additionnelle de 108 semaines de traitement ouvert était de 58,1 % (n = 54/93) (124 semaines en tout).

Par ailleurs, 347 patients dont la réponse au traitement était stable ont participé à une évaluation de l'interruption et de la reprise du traitement dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte. Le temps médian écoulé avant la rechute (lésions devenues « modérées » ou plus graves selon l'évaluation globale du médecin) était d'environ 5 mois (IC à 95 % : de 127 à 146 jours). Aucun de ces patients n'a connu de phénomène de rebond durant la période d'interruption du traitement. Au total, 76,5 % (218/285) des patients qui ont participé à la période de reprise du traitement ont répondu au traitement (lésions « disparues » ou « minimes » selon l'évaluation globale du médecin) en 16 semaines, soit, 69,1 % (123/178) des patients qui ont eu une récidive et 88,8 % (95/107) des patients qui n'ont pas eu une récidive durant la période d'interruption du traitement.

Au cours de l'étude de prolongation ouverte, la dose de 40 mg toutes les 2 semaines a été portée à 40 mg chaque semaine pour 349 des 1256 patients (27,8 %), à cause d'une amélioration du score PASI inférieure à 50 %; leur réponse a été évaluée 12 semaines après l'augmentation de la dose, et 93 patients sur 349 (26,6 %) ont obtenu une réponse PASI 75.

Aucune étude clinique n'a porté sur l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique accompagné à la fois d'arthrite évolutive et de psoriasis modéré ou grave.

L'étude M13-674 visait à évaluer la proportion de patients chez qui les lésions psoriasiques unguéales étaient « disparues » ou « minimes », d'après une amélioration d'au moins 2 points à l'échelle de 1 à 5 d'évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin, et de ceux qui présentaient une amélioration d'au moins 75 % du score à l'indice modifié de la gravité du psoriasis unguéal (mNAPSI ou *Modified Nail Psoriasis Severity Index*) à la semaine 26. À la semaine 26, une proportion de patients significativement plus élevée sur le plan statistique obtenait une réponse selon l'évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin et une amélioration d'au moins 75 % du score à l'indice mNAPSI (réponse mNAPSI 75) dans le groupe adalimumab comparativement au groupe placebo (Tableau 50).

Tableau 50. Étude M13-674 sur le psoriasis unguéal — Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 26

Réponse	Placebo N = 108	Adalimumab, 40 mg aux 2 sem. N = 109
Lésions disparues ou minimes et amélioration ≥ 2 points selon l'évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin	6,9 %	48,9 %[a,b]
Réponse mNAPSI 75 ou supérieure	3,4 %	46,6 %[a,b]

[a] $p < 0{,}001$, adalimumab contre placebo

[b] Dans toutes les strates, la valeur de *p* a été calculée à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel, après ajustement pour tenir compte des strates. En présence d'une fréquence de zéro, les strates ont été abandonnées et la valeur de *p* a été calculée selon le test du chi carré (ou le test du chi carré ajusté selon la méthode de Campbell [2007] si l'on prévoit un nombre < 5 dans une cellule).

mNAPSI = indice modifié de la gravité du psoriasis unguéal (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*)

Qualité de vie

Plusieurs méthodes ont servi à évaluer les résultats du traitement du point de vue des patients. Dans le cadre des études M03-656 et M04-716, la qualité de vie a été évaluée à l'aide de l'indice dermatologique de la qualité de vie (DLQI [*Dermatology Life Quality Index*]) spécifiquement conçu pour le psoriasis.

Les patients de l'étude M03-656 traités par l'adalimumab ont présenté une amélioration d'importance clinique pour ce qui est du score total à l'indice DLQI, de la gravité de la maladie, de la douleur et du prurit aux semaines 4 et 16, comparativement aux patients du groupe placebo. Cette amélioration du score DLQI s'est maintenue jusqu'à la semaine 52.

À la semaine 16 de l'étude M04-716, les patients du groupe adalimumab montraient une amélioration cliniquement importante pour ce qui est du score total à l'indice DLQI, de la gravité de la maladie et du prurit, comparativement aux patients des groupes placebo ou MTX, et pour ce qui est de la douleur, comparativement aux patients du groupe placebo.

Dans l'étude M03-656, le questionnaire SF-36 a été utilisé pour évaluer la qualité de vie générale liée à la santé. Les patients traités par l'adalimumab ont obtenu une amélioration significativement supérieure pour ce qui est du score au sommaire des aspects physiques et du score au sommaire des aspects mentaux du questionnaire.

Uvéite

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre de 2 études contrôlées par placebo, à répartition aléatoire et à double insu (M10-877 et M10-880) et de 1 étude de prolongation ouverte toujours en cours (M11-327) menées chez des adultes atteints de formes non infectieuses d'uvéite intermédiaire, d'uvéite postérieure ou de panuvéite (également appelée uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil), à l'exclusion des patients atteints d'uvéite antérieure isolée. Les patients ont reçu un placebo ou l'adalimumab à une dose initiale de 80 mg, puis 40 mg toutes les 2 semaines, à partir de 1 semaine après la dose initiale. Des doses stables concomitantes d'immunosuppresseurs non biologiques étaient permises.

Le Tableau 51 est un résumé des études cliniques contrôlées et de l'étude ouverte qui ont été menées chez des patients atteints d'uvéite.

Tableau 51. Résumé des études cliniques étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez des patients atteints d'uvéite

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N^bre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
M10-877 (VISUAL I)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Adalimumab : dose d'attaque de 80 mg suivie de 40 mg aux 2 sem. à compter de la semaine 1	110	42,7 ± 15,6 (18 - 81)	53,6
		Placebo	107	42,6 ± 14,2 (18 - 79)	60,7
		Sous-cutanée Jusqu'à 80 semaines			
M10-880 (VISUAL II)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Adalimumab : dose d'attaque de 80 mg suivie de 40 mg aux 2 sem. à compter de la semaine 1	115	42,9 ± 12,9 (18 - 75)	57,4
		Placebo	111	42,2 ± 13,98 (20 - 29)	64,9
		Sous-cutanée Jusqu'à 80 semaines			

M11-327 (VISUAL III)	Prolongation ouverte des études contrôlées M10-877 et M10-880, menée chez les patients ayant soit abandonné à la période préparatoire de l'étude parce qu'ils avaient répondu au critère « d'échec thérapeutique » (sous-groupe de l'uvéite évolutive) ou terminé la période préparatoire sans échec thérapeutique (sous-groupe de l'uvéite non évolutive)	Adalimumab : 40 mg aux 2 semaines Sous-cutanée Au moins 78 semaines	424	43,4 ± 14,1 (19 - 81)	58,7

Description des études cliniques

Dans les 2 études contrôlées, le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était le « temps écoulé avant l'échec thérapeutique ». L'échec thérapeutique était défini par une mesure à multiples composantes qui permettait d'évaluer la perte de maîtrise de la maladie en se fondant sur des lésions vasculaires choriorétiniennes inflammatoires et/ou rétiniennes inflammatoires, le grade cellulaire de la chambre antérieure, le grade d'opacité du vitré et la meilleure acuité visuelle corrigée.

Dans l'étude M10-877, 217 patients atteints d'une uvéite évolutive malgré une corticothérapie (prednisone par voie orale à une dose de 10 à 60 mg/jour) ont été évalués. Tous les patients ont reçu une dose de prednisone standardisée de 60 mg/jour à leur admission à l'étude, suivie d'un schéma de diminution obligatoire de la dose menant à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 15.

Dans l'étude M10-880, 226 patients atteints d'une uvéite non évolutive nécessitant une corticothérapie à long terme (prednisone par voie orale à une dose de 10 à 35 mg/jour) au départ pour maîtriser leur maladie ont été évalués. Les patients ont ensuite été soumis à un schéma de diminution obligatoire de la dose menant à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 19.

L'étude M11-327 a permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines pour le traitement de l'uvéite. Pendant l'étude, il était possible d'instaurer, de maintenir ou de cesser une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur, ou encore d'en augmenter ou d'en réduire la dose.

Résultats des études

Réponses cliniques

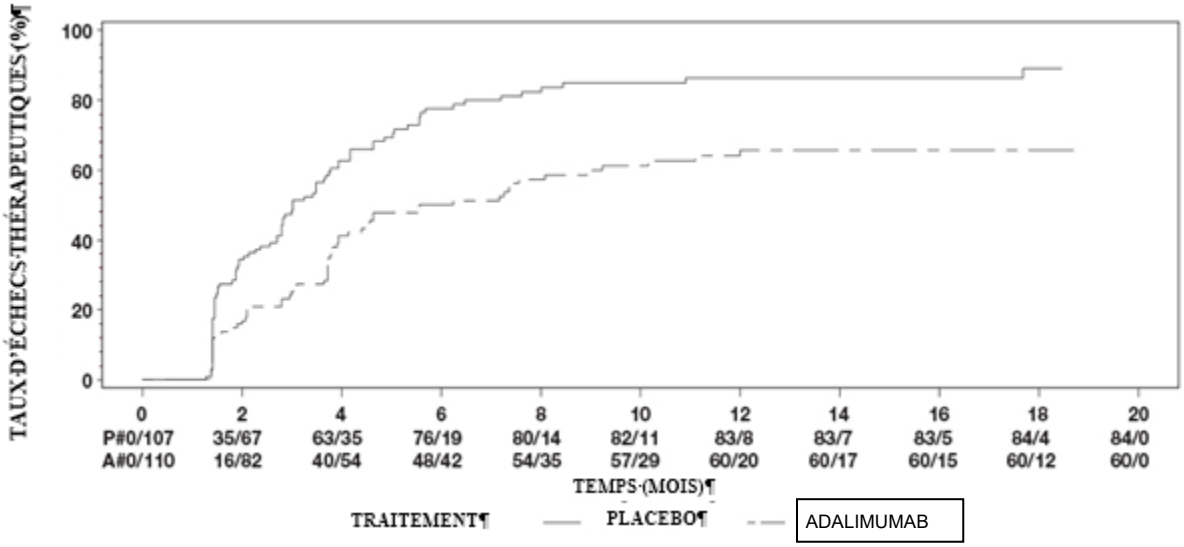
Les résultats des 2 études ont montré une réduction statistiquement significative du risque d'échec thérapeutique au cours de l'étude chez les patients traités par l'adalimumab, comparativement aux patients recevant le placebo (Tableau 52, Figure 6, Figure 7).

Tableau 52. Temps écoulé avant l'échec thérapeutique dans les études sur l'uvéite

Analyse Traitement	N	Échec N (%)	Temps médian écoulé avant l'échec (semaines/mois)	RRI[a]	IC à 95 % pour le RRI[a]	Valeur de *p*[b]
Temps écoulé avant l'échec thérapeutique à la semaine 6 ou après (étude M10-877)						
Analyse principale (IDT)						
Placebo	107	84 (78,5)	13,0/3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	24,4/5,6	0,50[b]	0,36 - 0,70[b]	< 0,001
Temps écoulé avant l'échec thérapeutique à la semaine 2 ou après (étude M10-880)						
Analyse principale (IDT)						
Placebo	111	61 (55,0)	36,1/8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57[b]	0,39 - 0,84[b]	0,004

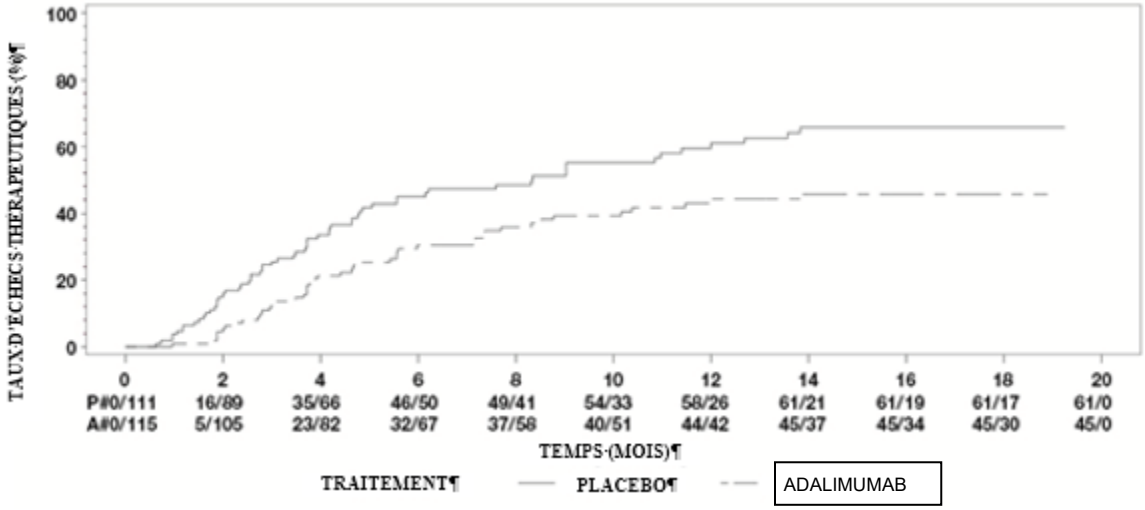
Remarque : L'échec thérapeutique à la semaine 6 ou après (étude M10-877) ou à la semaine 2 ou après (étude M10-880) a été compté comme un événement. Les abandons dus à d'autres motifs que l'échec thérapeutique ont été censurés au moment de l'abandon.
[a] RRI de l'adalimumab par rapport au placebo, dérivé du modèle de régression à effet proportionnel où le traitement était un facteur.
[b] Valeur de *p* bilatérale dérivée du test logarithmique par rangs.
[c] NE = non estimable. Moins de la moitié des sujets à risque a subi un événement.
IDT = selon l'intention de traiter; RRI = rapport des risques instantanés

Figure 6. Courbes de Kaplan-Meier résumant le temps écoulé avant l'échec thérapeutique à la semaine 6 ou après (étude M10-877)



Remarque : P# = placebo (nombre d'événements/nombre à risque); A# = adalimumab (nombre d'événements/nombre à risque)

Figure 7. Courbes de Kaplan-Meier résumant le temps écoulé avant l'échec thérapeutique à la semaine 2 ou après (étude M10-880)



Remarque : P# = placebo (nombre d'événements/nombre à risque); A# = adalimumab (nombre d'événements/nombre à risque)

Dans les 2 études, toutes les composantes du paramètre d'évaluation principal ont contribué de manière cumulative à la différence globale entre les groupes adalimumab et placebo.

ENFANTS

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre de 2 études (études DE038 et M10-444) menées chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire évolutive ou d'AJI à évolution polyarticulaire, qui présentaient différents types d'apparition de la maladie (le plus souvent polyarthrite négative ou positive pour le facteur rhumatoïde et oligoarthrite étendue).

Le Tableau 53 résume les études cliniques ayant porté sur l'AJI polyarticulaire.

Tableau 53. Résumé des études cliniques étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de l'AJI polyarticulaire

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N^bre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
DE038 (AJI I)	Contrôlée par placebo, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire avec période de prolongation ouverte	Période préparatoire ouverte 24 mg d'adalimumab/m² de surface corporelle (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines	171	11,3 ± 3,53 (4 - 17)	78,9 %
		Période à double insu 24 mg d'adalimumab/m² de surface corporelle (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines ou placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines	133	11,6 ± 3,61 (4 - 17)	77,4 %
		Période ouverte à dose ajustée d'après la surface corporelle 24 mg d'adalimumab/m² de surface corporelle (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines	128	12,0 ± 3,59 (4 - 18)	76,6 %

		Période ouverte à dose fixe 20 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, poids corporel < 30 kg ou 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, poids corporel ≥ 30 kg	106	13,7 ± 3,82 (6 - 20)	73,6 %
M10-444 (AJI II)	Multicentrique, ouverte	24 mg d'adalimumab/m^2 de surface corporelle (jusqu'à une dose maximale de 20 mg) par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines	32	3,04 ± 0,723 (2,0 - 4,6)	87,5 %

AJI = arthrite juvénile idiopathique

Description des études cliniques

Étude DE038

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles chez 171 enfants (âgés de 4 à 17 ans au moment de leur admission) atteints d'AJI modérée ou grave. Durant la période préparatoire ouverte de l'étude, les patients ont été répartis en 2 groupes : patients traités par le MTX et patients ne recevant pas de MTX. Les patients du groupe ne recevant pas de MTX n'avaient jamais reçu de MTX ou avaient cessé le traitement par le MTX au moins 2 semaines avant le début de l'administration du médicament à l'étude. Les patients ont continué à prendre des doses stables d'AINS et/ou de prednisone (≤ 0,2 mg/kg/jour ou 10 mg/jour au maximum). Durant la période préparatoire ouverte, tous les patients ont reçu 24 mg/m^2 d'adalimumab (jusqu'à concurrence de 40 mg) toutes les 2 semaines pendant 16 semaines. La distribution des patients selon leur âge et la dose d'adalimumab minimale, médiane et maximale reçue au cours de la période préparatoire ouverte est présentée au Tableau 54.

Tableau 54. Distribution des patients selon leur âge et la dose d'adalimumab reçue durant la période préparatoire ouverte de l'étude

Groupe d'âge	Nombre de patients au début (%)	Doses minimale, médiane et maximale
De 4 à 7 ans	31 (18,1)	10, 20 et 25 mg
De 8 à 12 ans	71 (41,5)	20, 25 et 40 mg
De 13 à 17 ans	69 (40,4)	25, 40 et 40 mg

Les patients qui ont obtenu une réponse ACR-Pedi 30 à la semaine 16 étaient admissibles à la période à double insu et à répartition aléatoire; ils ont alors reçu soit l'adalimumab à raison de 24 mg/m^2 (dose maximale de 40 mg) ou un placebo toutes les 2 semaines pour une période additionnelle de 32 semaines ou jusqu'à une poussée de la maladie. La poussée était définie

comme une aggravation égale ou supérieure à 30 % par rapport au début de l'étude pour au moins 3 des 6 critères ACR principaux définissant l'AJI, la présence d'au moins 2 articulations atteintes et une amélioration supérieure à 30 % pour tout au plus 1 de ces 6 critères.

Après 32 semaines ou à partir de la visite où une poussée de la maladie a été constatée, les patients étaient admissibles à la période de prolongation ouverte.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion de patients du groupe ne recevant pas de MTX ayant présenté une poussée de la maladie dans la période à double insu. Les paramètres d'évaluation secondaires clés étaient l'analyse et la comparaison des poussées de la maladie à 48 semaines, y compris le temps écoulé avant l'apparition de la poussée (depuis le début de la période à double insu) chez les patients du groupe ne recevant pas de MTX, le temps écoulé avant l'apparition de la poussée (depuis le début de la période à double insu) chez les patients traités par le MTX et la proportion de patients ayant présenté une poussée de la maladie parmi les patients traités par le MTX. Une évaluation clinique des patients a été effectuée au début de l'étude et leur réponse clinique à l'adalimumab a été évaluée aux semaines 2 et 4, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 ou jusqu'au retrait prématuré de l'étude, ainsi que pendant toute la période de prolongation ouverte.

Étude M10-444

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte chez 32 enfants (ayant entre 2 ans et moins de 4 ans ou 4 ans et plus et pesant moins de 15 kg) atteints d'AJI polyarticulaire modérément à fortement évolutive. Le principal objectif de l'étude était l'évaluation de l'innocuité. Les patients ont reçu 24 mg d'adalimumab par m^2 de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 20 mg toutes les 2 semaines en une dose unique administrée par injection sous-cutanée durant au moins 24 semaines et jusqu'à un maximum de 120 semaines. Durant l'étude, la plupart des sujets ont utilisé du MTX en concomitance et peu ont déclaré avoir pris des corticostéroïdes ou des AINS.

Résultats des études

Tableau 55. Principaux résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude sur l'AJI polyarticulaire (DE038)

Strate	**Avec MTX**		**Sans MTX**	
Période				
Période préparatoire ouverte de 16 semaines				
Réponse ACR-Pedi 30[a] (n/N)	94,1 % (80/85) N = 85[a]		74,4 % (64/86) N = 86[a]	
Double insu	**Adalimumab (n = 38)**	**Placebo (n = 37)**	**Adalimumab (n = 30)**	**Placebo (n = 28)**
Poussées à la fin des 32 semaines (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[b]
Temps médian écoulé avant la survenue d'une poussée	> 32 semaines	20 semaines	> 32 semaines	14 semaines

[a] N et le taux de réponse ACR-Pedi 30 sont tirés de la période préparatoire ouverte précédant la répartition aléatoire pour la période à double insu.
[b] $p = 0,031$
ACR-Pedi = American College of Rheumatology, pédiatrique; MTX = méthotrexate

Douze patients ont été traités pendant une période de 6 ans ou plus.

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR-Pedi 30 était plus élevé (94 % c. 74 %) et moins de patients ont présenté des anticorps (5,9 % c. 25,6 %) avec l'association d'adalimumab et de MTX qu'avec l'adalimumab en monothérapie. Par conséquent, il est recommandé d'employer l'adalimumab en association avec du MTX et de n'employer l'adalimumab en monothérapie que chez les patients pour qui l'utilisation du MTX n'est pas appropriée.

Maladie de Crohn chez l'enfant

L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique multicentrique à double insu et à répartition aléatoire (M06-806) auquel ont participé 192 enfants âgés de 6 à 17 ans (âge moyen de 13,6 ans) atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive, définie par un score supérieur à 30 à l'indice d'activité de la maladie de Crohn chez l'enfant, l'indice PCDAI (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*); ces enfants n'avaient pas obtenu de réponse satisfaisante à un traitement classique ou ils avaient cessé de répondre à l'infliximab (environ 44 %). Cent quatre-vingt-huit des 192 enfants ont été répartis de manière aléatoire avant la période à double insu (score PCDAI médian initial de 40; plage de 25,0 à 62,5).

Les patients ont reçu le traitement d'induction en mode ouvert, à une dose calculée en fonction de leur poids corporel au début de l'étude. À la semaine 4, 188 patients ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 en fonction de leur poids corporel, puis ils ont participé à la période de traitement d'entretien à double insu. La majorité des patients étaient de sexe masculin (55,9 %), blancs (88,3 %) et âgés de plus de 13 ans (64,9 %) et pesaient 40 kg ou plus (64,4 %). Dans la plupart des cas, la maladie de Crohn touchait le côlon (81,9 %) et/ou l'iléon (77,1 %). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative quant aux caractéristiques initiales entre les groupes recevant les diverses doses. Cent deux patients étaient âgés de 13 à 17 ans et pesaient 40 kg ou plus (score PCDAI médian de 40,0; plage de 25,0 à 62,5).

Résultats de l'étude

Réponse clinique

Étude M06-806

Les taux de rémission clinique (score PCDAI ≤ 10) et de réponse clinique (baisse du score PCDAI d'au moins 15 points par rapport aux valeurs de départ) chez les enfants atteints de la maladie de Crohn sont présentés au Tableau 56.

Tableau 56. Taux de rémission et de réponse cliniques pendant la période de traitement d'entretien à double insu

Réponse		Dose élevée 40 mg aux 2 sem. N = 52	Dose faible 20 mg aux 2 sem. N = 50
Semaine 26	Rémission clinique	40,4 %	36,0 %
	Réponse clinique	63,5 %	54,0 %

Parmi les 52 patients qui ont reçu la dose élevée, les taux de rémission et de réponse cliniques à la semaine 52 ont été de 32,7 et de 42,3 %, respectivement. Parmi les 50 patients qui ont reçu la dose faible, ils ont été de 30,0 et de 32,0 %, respectivement.

Le taux de rémission clinique a été plus élevé chez les patients traités par l'adalimumab qui n'avaient jamais reçu d'infliximab que chez ceux qui en avaient déjà reçu (53,8 % contre 22,0 % et 38,5 % contre 24,0 % aux semaines 26 et 52, respectivement).

À la semaine 26, plus de patients n'ayant jamais reçu d'infliximab (dose élevée : 63,0 % [17/27]; dose faible : 44,0 % [11/25]) ont obtenu une rémission clinique d'après le score PCDAI, par rapport à ceux chez qui le traitement par l'infliximab avait échoué (dose élevée : 16,0 % [4/25]; dose faible : 28,0 % [7/25]). À la semaine 52, plus de patients n'ayant jamais reçu d'infliximab (dose élevée : 44,4 % [12/27]; dose faible : 32,0 % [8/25]) ont obtenu une rémission clinique d'après le score PCDAI, par rapport à ceux chez qui le traitement par l'infliximab avait échoué (dose élevée : 20,0 % [5/25]; dose faible : 28,0 % [7/25]).

Le score PCDAI initial médian des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab s'élevait à 37,5 (plage de 25,0 à 50,0) dans le cas de la dose élevée et à 37,5 (plage de 30,0 à 55,0) dans le cas de la dose faible. Le score PCDAI initial médian des patients chez qui le traitement par l'infliximab avait échoué s'élevait à 40,0 (plage de 32,5 à 62,5) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et à 40,0 (plage de 32,5 à 60,0) dans celui ayant reçu la dose faible.

Parmi les patients qui présentaient des fistules au début de l'étude, 55,6 % (5/9) de ceux ayant reçu la dose élevée et 53,8 % (7/13) de ceux ayant reçu la dose faible avaient obtenu la fermeture de leurs fistules (définie comme la fermeture de toutes les fistules avec écoulement au début de l'étude lors d'au moins 2 visites consécutives après le début de l'étude) à la semaine 26. À la semaine 52, ils étaient 55,6 % (5/9) et 23,1 % (3/13), respectivement, à avoir obtenu la fermeture de leurs fistules.

Pendant la période à double insu, le taux d'abandon précoce du traitement a été de 17,3 % (9/52) dans le groupe à dose élevée et de 22,0 % (11/50) dans celui à dose faible.

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Aucune étude clinique n'a été menée chez des adolescents atteints d'hidradénite suppurée. L'efficacité de l'adalimumab dans le traitement des adolescents atteints d'hidradénite suppurée (âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) a été prédite par modélisation et simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques basées sur l'efficacité et la relation exposition-réponse observées chez les adultes atteints d'hidradénite suppurée (voir la section 14.1, Études cliniques par indication, Hidradénite suppurée).

L'évolution de la maladie, sa physiopathologie et les effets du médicament chez les adolescents devraient être semblables à ce qu'on observe chez les adultes aux mêmes degrés d'exposition. L'innocuité de la dose d'adalimumab recommandée pour la population d'adolescents atteints d'hidradénite suppurée est fondée sur le profil d'innocuité observé dans d'autres indications de l'adalimumab chez les adultes et les enfants à des degrés d'exposition semblables ou supérieurs.

Résultats de l'étude

Sans objet

Uvéite chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre d'une étude contrôlée, à double insu et à répartition aléatoire menée chez 90 enfants ayant entre 2 ans et moins de 18 ans atteints d'une uvéite antérieure non infectieuse associée à une AJI évolutive et dont la maladie s'est révélée réfractaire à un traitement par le MTX d'une durée d'au moins 12 semaines. Les participants ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 (pour recevoir l'adalimumab ou un placebo) et stratifiés par centre. Les patients ont reçu un placebo ou l'adalimumab à raison de 20 mg (poids < 30 kg) ou de 40 mg (poids ≥ 30 kg) toutes les 2 semaines, en association avec la dose de MTX qu'ils recevaient au début de l'étude, pendant une période allant jusqu'à 18 mois. L'administration concomitante de doses stables de corticostéroïdes à action générale (équivalant à ≤ 0,2 mg/kg/jour de prednisolone) et topiques (maximum de 6 gouttes par jour) était autorisée au moment de l'admission à l'étude, après quoi la posologie des corticostéroïdes topiques devait obligatoirement être réduite (maximum de 2 gouttes par jour) dans les 3 mois.

Le Tableau 57 résume l'étude clinique contrôlée ayant été menée chez des enfants atteints d'uvéite.

Tableau 57. Résumé de l'étude clinique contrôlée étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez des enfants atteints d'uvéite

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% de femmes)
SYCAMORE	Contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu	Adalimumab Dose fixe : 20 mg (poids corporel < 30 kg au début de l'étude) ou 40 mg (poids corporel ≥ 30 kg au début de l'étude)	60	9,07 ± 3,94 (3,04 - 17,97)	78,3
		Placebo Administration sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant une période pouvant aller à jusqu'à 18 mois	30	8,56 ± 3,79 (2,57 - 16,9)	76,7

Description de l'étude clinique

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le « temps écoulé avant l'échec thérapeutique ». Les critères utilisés pour confirmer un échec thérapeutique étaient une aggravation ou une absence soutenue de réduction de l'inflammation oculaire, une réduction partielle de l'inflammation avec l'apparition de comorbidités oculaires soutenues ou l'aggravation de comorbidités oculaires existantes, l'usage de médicaments concomitants non autorisés ou l'interruption du traitement pendant une longue période.

Résultats de l'étude

Réponse clinique

Comparativement au placebo, l'adalimumab a prolongé le temps écoulé avant l'échec thérapeutique (Figure 8 et Tableau 58). Ces résultats sont fondés sur la 2e analyse intermédiaire, qui a été réalisée après que 90 patients sur un échantillon total prévu de 114 ont été répartis de façon aléatoire.

Tableau 58. Résultats de l'analyse du temps écoulé avant l'échec thérapeutique dans l'étude sur l'uvéite chez l'enfant

Traitement/motif de l'échec	N	Échec n (%)	Temps médian écoulé avant l'échec (semaines)[a]	RRI[b]	IC à 99,9 % pour le RRI[b,c]	Valeur de *p*[c,d]
Placebo	30	18 (60,0)	24,1	-	-	-
Inflammation du segment antérieur ou comorbidité oculaire		7 (23,3)				
Emploi concomitant de médicaments interdits		10 (33,3)				
Interruption provisoire du traitement à l'étude		1 (3,3)				
Adalimumab[e]	60	16 (26,7)	NE[f]	0,25	0,08 - 0,79	< 0,0001
Inflammation du segment antérieur ou comorbidité oculaire		2 (3,3)				
Emploi concomitant de médicaments interdits		11 (18,3)				
Interruption provisoire du traitement à l'étude		4 (6,7)				

IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés

a. Estimé au moyen de la courbe de Kaplan-Meier.

b. RRI de l'adalimumab par rapport au placebo dérivé du modèle de régression à effet proportionnel où le traitement était un facteur.

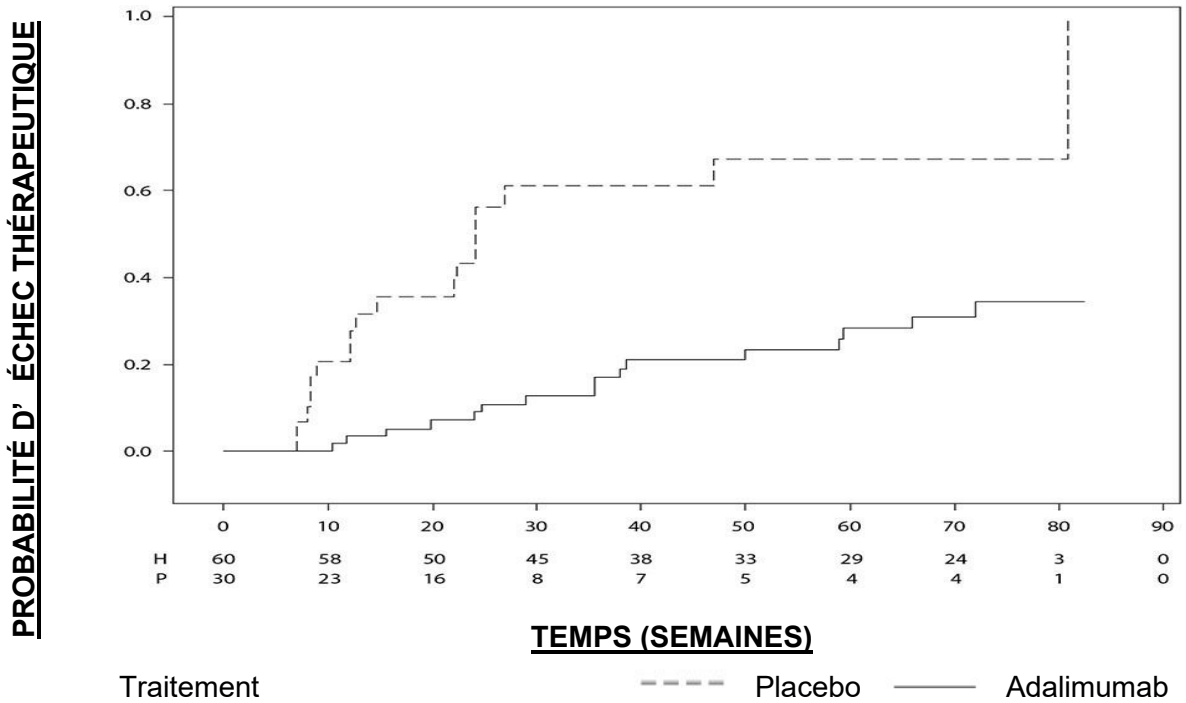
c. Un seuil de signification de 0,001 basé sur la règle d'interruption de Peto-Haybittle a été utilisé dans l'analyse intermédiaire.

d. Dérivée du test de Mantel-Haenszel.

e. Dans le cas de 1 patient recevant l'adalimumab, il y avait deux motifs d'échec thérapeutique (emploi concomitant de médicaments interdits et interruption provisoire du traitement à l'étude).

f. NE = non estimable. Moins de la moitié des sujets à risque a subi un événement.

Figure 8. Courbes de Kaplan-Meier résumant le temps écoulé avant l'échec thérapeutique dans le cadre de l'étude sur l'uvéite chez l'enfant



Remarque : P = Placebo (nombre à risque); H = Adalimumab (nombre à risque).

Colite ulcéreuse chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire menée chez 93 enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive (score Mayo de 6 à 12 points et sous-score endoscopique de 2 ou 3 points, confirmé par interprétation centralisée de l'endoscopie) qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante ou qui avaient présenté une intolérance au traitement classique. Environ 16 % des participants à l'étude n'avaient pas répondu au traitement antérieur par un inhibiteur du TNF. Les patients qui recevaient des corticostéroïdes au moment de leur inscription étaient autorisés à arrêter progressivement ce traitement après la semaine 4.

Le Tableau 59 résume l'étude clinique contrôlée ayant été menée chez des enfants atteints de colite ulcéreuse.

Tableau 59. Résumé de l'étude clinique contrôlée étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez des enfants atteints de colite ulcéreuse

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N^bre de sujets (n)	Âge moyen, ans (min.-max.)	Sexe (% filles)
M11-290	Phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, phase d'induction à double insu comparative avec placebo, phase d'entretien à double insu contrôlée par placebo avant la modification 4, phase d'induction ouverte et phase d'entretien à double insu après la modification 4	Phase d'induction à double insu : groupe ayant reçu la dose élevée d'adalimumab : 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) au début de l'étude et à la semaine 1, 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2, 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) aux semaines 4 et 6; groupe ayant reçu la dose standard d'adalimumab : 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) au début de l'étude et placebo correspondant à la semaine 1, 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2, 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) aux semaines 4 et 6. Phase d'induction ouverte : adalimumab à 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) au début de l'étude et à la semaine 1, à 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2, à 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) aux semaines 4 et 6. Phase d'entretien : groupe ayant reçu la dose élevée d'adalimumab : 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les semaines. Groupe ayant reçu la dose standard d'adalimumab : 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les 2 semaines; placebo correspondant en alternance. Groupe placebo (avant la modification 4). Sous-cutanée 52 semaines	93	14,1 ± 2,99 ans (5 à 17 ans)	54,8

Durant la phase d'induction de l'étude, 77 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 3:2 pour recevoir le traitement par l'adalimumab en double insu à raison d'une dose d'induction de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et à raison de 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2, ou une dose d'induction de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) à la semaine 0, un placebo à la semaine 1 et 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2. Les 2 groupes ont reçu 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) aux semaines 4 et 6. Après une modification du plan de l'étude, les 16 patients restants inscrits à la phase d'induction ont reçu le traitement d'induction par l'adalimumab en mode ouvert à raison d'une dose de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et de 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.

À la semaine 8, 62 patients qui avaient obtenu une réponse clinique d'après le score Mayo partiel (définie comme une diminution ≥ 2 points et ≥ 30 % par rapport au début de l'étude) ont été à nouveau répartis de façon aléatoire et égale pour recevoir le traitement d'entretien en double insu à raison d'une dose de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. Avant la modification du plan de l'étude, 12 autres patients ayant obtenu une réponse clinique d'après le score Mayo partiel ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo, mais n'ont pas été inclus dans l'analyse de confirmation de l'efficacité.

Les patients qui répondaient aux critères définissant la poussée de la maladie à la semaine 12 ou après la semaine 12 ont été répartis aléatoirement pour recevoir une nouvelle dose d'induction de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) ou de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) et ont continué de recevoir leur posologie respective pour le traitement d'entretien par la suite.

Résultats relatifs à l'efficacité

Les paramètres d'évaluation principaux conjoints de l'étude étaient la rémission clinique d'après le score Mayo partiel (définie comme un score Mayo partiel ≤ 2 sans sous-score individuel > 1) à la semaine 8 et la rémission clinique d'après le score Mayo total (définie comme un score Mayo ≤ 2 sans sous-score individuel > 1) à la semaine 52 chez les patients qui avaient obtenu une réponse clinique d'après le score Mayo partiel à la semaine 8.

Les taux de rémission clinique d'après le score Mayo partiel obtenus à la semaine 8 dans chacun des 2 groupes ayant reçu un traitement d'induction par l'adalimumab en double insu et ces taux dans ces 2 groupes combinés ont été comparés aux taux obtenus chez les témoins externes ayant reçu le placebo (Tableau 60).

Tableau 60. Rémission clinique d'après le score Mayo partiel à la semaine 8

	Placebo (témoins externes)	Adalimumab[a] Maximum de 160 mg à la semaine 0/ placebo à la semaine 1	Adalimumab[b, c] Maximum de 160 mg aux semaines 0 et 1	Groupes combinés - traitement d'induction par l'adalimumab[c]
Rémission clinique	19,83 %	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)d	41/77 (53,2 %)[d]

[a] Adalimumab à 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) à la semaine 0, placebo à la semaine 1 et adalimumab à 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.

[b] Adalimumab à 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et à 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.

[c] Ne comprend pas la dose d'induction d'adalimumab en mode ouvert à 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et à 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.

[d] Signification statistique comparativement au placebo (témoins externes).

Remarque 1 : Les 2 groupes de traitement d'induction ont reçu 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) aux semaines 4 et 6.

Remarque 2 : Les patients pour lesquels des valeurs étaient manquantes à la semaine 8 ont été considérés comme n'ayant pas atteint les valeurs du paramètre d'évaluation.

À la semaine 52, la rémission clinique d'après le score Mayo total, la réponse clinique d'après le score Mayo total (définie comme une diminution du score Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 % par rapport au début de l'étude) et la cicatrisation de la muqueuse (définie comme un sous-score Mayo endoscopique ≤ 1) ont été évaluées chez les patients ayant répondu au traitement à la semaine 8. La rémission clinique d'après le score Mayo total a également été évaluée chez les patients en rémission à la semaine 8. Ces paramètres ont été évalués chez les patients ayant reçu l'adalimumab en double insu à raison d'une dose d'entretien maximale de 40 mg (0,6 mg/kg) administrée toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. Ces paramètres ont également été évalués dans les groupes combinés ayant reçu un traitement d'entretien en double insu (Tableau 61).

Tableau 61. Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 52

	Placebo (témoins externes)	Adalimumab[a] Maximum de 40 mg toutes les 2 semaines	Adalimumab[b] Maximum de 40 mg toutes les semaines	Groupes combinés – traitement d'entretien par adalimumab
Rémission clinique chez les répondeurs d'après le score Mayo partiel à la semaine 8	18,37 %	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)[c]	23/62 (37,1 %)[c]
Réponse clinique chez les répondeurs d'après le score Mayo partiel à la semaine 8	26,10 %	19/31 (61,3 %)[c]	21/31 (67,7 %)[c]	40/62 (64,5 %)[c]
Cicatrisation de la muqueuse chez les répondeurs d'après le score Mayo partiel à la semaine 8	22,03 %	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)[c]	28/62 (45,2 %)[c]
Rémission clinique chez les patients en rémission d'après le score Mayo partiel à la semaine 8	14,79 %	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)[c]	19/43 (44,2 %)[c]

[a] Adalimumab à 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les 2 semaines.

[b] Adalimumab à 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les semaines.

[c] Signification statistique comparativement au placebo (témoins externes).

Remarque : Les patients pour lesquels des valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou répartis aléatoirement pour recevoir un second traitement d'induction ou le traitement d'entretien ont été considérés comme des non-répondeurs pour les paramètres évalués à la semaine 52.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Toxicité aiguë – Dose unique

Trois études de toxicité (deux chez la souris et une chez le rat) ont été menées afin d'obtenir les données qualitatives et quantitatives sur la toxicité aiguë de l'adalimumab après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse (i.v.).

Durant une des études chez la souris, une dose unique d'adalimumab (898 mg/kg) ou d'excipient témoin (solution physiologique avec tampon phosphate ou PBS) a été injectée dans une veine de la queue (5 mâles et 5 femelles par groupe). On a surveillé l'apparition de signes cliniques pendant 14 jours après l'injection; une nécropsie a été pratiquée au jour 14.

À la plus forte dose d'adalimumab qui pouvait techniquement être employée (898 mg/kg) compte tenu d'un volume d'injection de 10 mL/kg et en administrant la préparation la plus concentrée qui existe, aucun animal n'est mort. On n'a observé aucun signe clinique qui pouvait être imputé à l'adalimumab. Le gain pondéral se comparait chez les souris traitées et témoins. L'examen morphopathologique n'a mis au jour aucune altération pertinente sur le plan toxicologique. La dose létale minimale d'adalimumab est supérieure à 898 mg/kg chez la souris.

Dans le cadre d'une deuxième étude de toxicité menée chez la souris, on a également exploré la formation d'anticorps monoclonaux anti-IgG humaine (AMAH). Cette étude comprenait 4 groupes de souris (5 mâles et 5 femelles par groupe). Les animaux ont reçu par voie i.v. une dose unique soit d'excipient (PBS), soit d'adalimumab à raison de 1,6, de 16 ou de 786 mg/kg (lot AFP603). On a surveillé l'apparition de signes cliniques, surtout ceux qui touchent le pelage. Des prélèvements sanguins ont été faits avant le traitement, puis aux semaines 3, 5, 7, 9, 11 et 13 après l'administration du produit afin d'effectuer le dosage sérique de l'adalimumab par la technique ELISA et de détecter la formation d'AMAH à l'aide de deux techniques ELISA différentes. À la fin de l'étude, tous les animaux ont été sacrifiés pour permettre un examen macroscopique. La rate et la peau ont fait l'objet d'un examen histopathologique.

Le traitement par l'adalimumab n'a pas eu d'effet sur le comportement général des souris et le gain pondéral. Une souris mâle qui avait reçu la dose de 1,6 mg/kg est morte pendant le prélèvement sanguin effectué le jour 13 sous anesthésie à l'halothane. On a jugé que la mort de cet animal était liée à l'anesthésie et non à l'administration d'adalimumab. Chez toutes les femelles qui avaient reçu la dose de 1,6 mg/kg et 4 des 5 femelles témoins, on a observé une chute locale du poil dans la région nasolabiale entraînant la perte des vibrisses à partir de la semaine 5. Ces résultats indiquent que la chute des poils n'est pas liée à l'administration d'adalimumab puisqu'elle est survenue également chez les animaux témoins.

On a tracé la courbe des concentrations sériques d'adalimumab chez une souris de chaque groupe. Dans le groupe témoin et le groupe traité à raison de 1,6 mg/kg, la concentration sérique d'adalimumab était invariablement inférieure à 0,6 mcg/mL, tandis qu'elle a atteint 70 mcg/mL à la semaine 3 dans le groupe traité à raison de 16 mg/kg; après la semaine 5,

l'adalimumab était indécelable dans ce dernier groupe. Dans celui qui avait reçu la dose de 786 mg/kg, on a relevé des concentrations atteignant 484 mcg/mL à la semaine 3 et l'adalimumab est demeuré décelable en quantité mesurable jusqu'à 9 semaines après l'injection.

On a également évalué le délai de formation des AMAH chez une souris de chaque groupe. Les AMAH sont restés indécelables chez la souris témoin et dans tout échantillon prélevé avant l'injection d'adalimumab. Grâce à une technique de dosage des AMAH en double sandwich (à double antigène) (appelée *MAHA-1 assay* dans le rapport en anglais) sensible à l'effet inhibiteur de l'adalimumab dans le sang, on a décelé des AMAH dès la semaine 5 chez la souris ayant reçu 1,6 mg/kg, mais pas avant la semaine 11 chez celle qui avait reçu la dose de 16 mg/kg; en outre, les AMAH sont restés indécelables durant toute l'étude chez la souris ayant reçu 786 mg/kg, situation qui a été attribuée à l'effet d'interférence du taux élevé d'adalimumab circulant. Le recours à une technique d'immunocapture directe (technique en sandwich, appelée *MAHA-2 assay* dans le rapport en anglais) moins sujette à ce type d'interférence a permis de détecter des AMAH à partir de la semaine 5 chez les souris traitées à raison de 1,6 et 16 mg/kg et des semaines 9 et 13 chez celles qui avaient reçu la dose de 786 mg/kg. Une fois le comportement cinétique et les titres établis chez la souris échantillon de chaque groupe, on a analysé les AMAH à une dilution de 1:1000 à la semaine 5 chez toutes les souris ayant reçu 1,6 et 16 mg/kg, et par immunocapture directe à la semaine 13 chez celles qui avaient reçu la dose de 786 mg/kg. La détection d'AMAH dans tous les échantillons indique que ces anticorps se sont formés chez toutes les souris qui ont reçu une dose unique d'adalimumab par injection i.v.

Durant l'étude menée chez le rat, une dose unique d'adalimumab (898 mg/kg; lot AF601 « *Ex pool* ») ou d'excipient témoin (PBS) a été injectée dans une veine de la queue (5 mâles et 5 femelles par groupe). On a surveillé l'apparition de signes cliniques pendant 14 jours après l'injection, puis les animaux ont été sacrifiés aux fins de nécropsie.

À la plus forte dose d'adalimumab qui pouvait techniquement être employée (898 mg/kg) compte tenu d'un volume d'injection de 10 mL/kg et en administrant la préparation la plus concentrée qui existe, aucun animal n'est mort. On n'a observé aucun signe clinique qui pouvait être imputé à l'adalimumab. Le gain pondéral se comparait chez les rats traités et témoins. À la nécropsie, on a observé une splénomégalie légère ou modérée chez 3 mâles qui avaient reçu 898 mg/kg, et une légère splénomégalie chez 3 mâles témoins. L'examen histopathologique des rates hypertrophiées a mis au jour une hématopoïèse extramédullaire modérée ou marquée. Ces altérations n'ont pas été imputées à l'administration d'adalimumab puisqu'elles sont survenues également chez des animaux témoins.

En résumé, l'adalimumab est bien toléré même à la plus forte dose qui puisse techniquement être employée, et la dose létale minimale d'adalimumab injectée en dose unique est supérieure à 898 mg/kg chez la souris et le rat. L'adalimumab est immunogène chez la souris après l'injection i.v. d'une dose unique.

Toxicité chronique – Doses multiples

Souris (étude de 4 semaines)

Dans le cadre d'une étude de toxicité de 4 semaines, les souris ont été réparties aléatoirement entre 3 groupes. La plus forte dose administrée était 16 fois plus élevée que la dose maximale de 10 mg/kg employée pendant les premières études cliniques.

Les souris ont reçu par voie i.v. l'excipient témoin (PBS) ou de l'adalimumab (lot AFP603) 1 fois par semaine, les jours 1, 8, 15, 22 et 29. Le jour 30, on a sacrifié le principal groupe étudié, tandis qu'un autre groupe récupérait (groupe de récupération) pendant 4 semaines sans traitement additionnel après la dernière injection. On a examiné les souris au moins 1 fois par jour afin de déceler des signes cliniques liés au traitement. On a noté le poids corporel et la consommation d'aliments 1 fois par semaine. Sous anesthésie légère à l'éther, on a prélevé des échantillons sanguins (0,3 mL) dans le plexus veineux rétro-orbital de souris du groupe principal (jour 30) et du groupe de récupération (jours 30 et 57) sélectionnées en vue des analyses hématologiques, du bilan biochimique clinique et de l'étude de l'immunogénicité.

On n'a observé aucun signe clinique de toxicité ni aucune altération du comportement liés au traitement. Le poids corporel et le gain pondéral sont restés dans la même fourchette chez les animaux traités et témoins pendant les périodes de traitement et de récupération.

D'après les résultats de l'évaluation toxicocinétique fondée sur les taux d'adalimumab dans les sérums regroupés, l'administration hebdomadaire de 32, de 70,9 et de 157,2 mg/kg d'adalimumab par voie i.v. aux souris pendant 4 semaines se traduit par l'élévation de la C_{max} et des valeurs de l'ASC (C_{max} : 1193, 1528, 4231 mcg/mL chez les mâles et 794, 2069, 5028 mcg/mL chez les femelles; ASC : 66 782, 104 612, 190 342 mcg•h/mL chez les mâles et 81 598, 120 693, 240 366 mcg•h/mL chez les femelles). La demi-vie terminale était un peu plus courte chez les souris mâles que chez les souris femelles (de 97 à 112 heures et de 134 à 259 heures, respectivement). L'ASC a augmenté de manière un peu moins que proportionnelle à la dose et était un peu plus grande chez les femelles. Il faut cependant remarquer la grande variabilité des données.

À partir du jour 8 après la première administration, on a observé la formation d'AMAH en quantité importante chez les souris des deux sexes dans tous les groupes ayant reçu le médicament. Le titre des AMAH a augmenté avec l'administration des doses suivantes. Des différences significatives ont été relevées entre les groupes qui recevaient les doses de 32,0 et de 70,9 mg/kg ($p < 0,01$) et entre les groupes ayant reçu 32,0 et 157,2 mg/kg ($p < 0,01$), mais pas entre les groupes qui ont reçu les doses de 70,9 et de 157,2 mg/kg ($p > 0,05$). Cette observation indique que l'on a détecté des AMAH après l'administration du produit à toutes les doses. Il est impossible d'établir si les différences observées après l'emploi de doses différentes sont dues à des interférences touchant le dosage des titres ou à de véritables différences d'immunogénicité.

Singe (étude de 4 semaines)

On a évalué le pouvoir toxique de l'adalimumab chez le macaque de Buffon dans le cadre d'une étude de 4 semaines. En tout, 32 singes (16 mâles et 16 femelles) ont été répartis aléatoirement en 4 groupes et ont reçu soit l'excipient témoin (PBS) ou l'adalimumab (lot AFP603) à raison de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg par injection i.v. (veine saphène interne de la patte postérieure droite ou gauche). L'adalimumab et l'excipient ont été injectés 1 fois par semaine à 5 reprises, les jours 1, 8, 15, 22 et 29.

D'après les résultats de l'évaluation toxicocinétique, la C_{max} sérique et l'ASC relatives à l'adalimumab augmentent proportionnellement à la dose. Le volume de distribution centrale (V_c = dose/$C_{[0]}$) s'élevait à 39,7 ± 7,9 mL/kg (moyenne ± écart-type). Les ASC consécutives à l'administration de doses uniques de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg s'établissaient, respectivement, à 201 317 ± 88 835, 359 667 ± 127 283 et 808 900 ± 200 581 mcg•h/mL. La demi-vie terminale s'établissait à 13,5 ± 4,6 jours et la clairance, à 0,20 ± 0,07 mL/h/kg. Le sexe des singes n'a pas

influé sur les paramètres pharmacocinétiques, pas plus que la dose administrée n'a influé sur la clairance totale.

D'après les données immunohistochimiques, la population de lymphocytes B CD21+ a baissé un peu dans les follicules de la rate des singes mâles qui avaient reçu 70,9 et 157,2 mg/kg. La coloration immunohistochimique du cytoplasme a permis de constater une baisse de la quantité d'IgG et d'IgM dans les centres germinatifs des follicules de la plupart des singes traités, peu importe la dose. On n'a pas observé pareil changement dans les follicules des nœuds lymphatiques. Tous ces changements étaient très subtils et généralement réversibles. On les a donc considérés comme liés aux effets pharmacologiques fonctionnels de l'adalimumab plutôt qu'à des effets toxiques. Aucun dépôt de complexes immuns n'a été trouvé dans les reins, les poumons, le foie, la peau, la rate, le thymus, les nœuds lymphatiques, les muscles striés ou le cœur.

Singe (étude de 39 semaines)

Une étude de 39 semaines a été menée afin d'évaluer le pouvoir toxique de l'adalimumab et le caractère réversible de tout effet toxique chez des macaques de Buffon. En tout, 32 animaux (16 mâles et 16 femelles) ont été répartis aléatoirement en 4 groupes qui ont reçu l'excipient témoin (PBS) ou l'adalimumab à raison de 32, 82,9 ou 214,8 mg/kg par injection i.v. hebdomadaire dans la veine saphène interne, pendant 39 semaines (40 injections en tout).

Il n'y a eu aucune différence significative entre les groupes traités et témoins quant aux signes cliniques de toxicité, au comportement ou à la consommation d'aliments pendant le traitement et la période de récupération. Le poids corporel des animaux qui avaient reçu 32 et 82,9 mg/kg se comparait à celui des animaux témoins. L'administration de la plus forte dose (214,8 mg/kg) s'est traduite par une légère baisse passagère du poids corporel à la semaine 4 de l'essai, mais les animaux avaient repris tout le poids perdu à partir de la semaine 6. Le poids des femelles qui avaient reçu cette même dose a baissé un peu à partir de la semaine 2. Les différences de poids observées entre ces animaux et les animaux témoins n'atteignaient pas le seuil de signification statistique ($p \leq 0,01$) et la perte de poids se situait dans la fourchette normale de fluctuation.

L'examen des complexes immuns a révélé une diminution de l'expression antigénique des IgG et des IgM par les cellules dendritiques des follicules de la rate chez tous les singes traités par le produit actif. En outre, le nombre de cellules dendritiques avait diminué et celles-ci formaient un réseau moins dense que normalement. Parallèlement, la numération des plasmocytes porteurs d'IgG ou d'IgM avait légèrement augmenté dans tous les compartiments de la rate. Il a été jugé que ces altérations étaient liées aux effets pharmacologiques fonctionnels de l'adalimumab plutôt qu'à des effets toxiques.

D'après les résultats de l'étude toxicocinétique exposés dans le rapport MPF/EBB 9741, les concentrations sériques et l'ASC de l'adalimumab avaient augmenté à l'état d'équilibre. Cinq minutes après l'administration de la dernière dose de 32, 82,9 et 214,8 mg/kg d'adalimumab, les C_{max} (moyenne ± écart-type) étaient de 2731 ± 467, 6527 ± 2450 et 13 563 ± 1740 mcg/mL, et les ASC, de 304 774 ± 74 634, 617 368 ± 233 959 et 1 299 965 ± 228 114 mcg•h/mL, respectivement. Les clairances correspondantes s'élevaient à 0,11 ± 0,04, 0,16 ± 0,07 et 0,17 ± 0,03 mL/h/kg, respectivement. La demi-vie terminale, évaluée à partir des données obtenues pendant la période de récupération chez 2 mâles et 2 femelles, s'établissait à 16,2 ± 3,4 jours. Le sexe des singes n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques, pas plus que la dose administrée n'a influé sur la clairance.

La distribution de l'adalimumab dans le compartiment vasculaire était importante dans les poumons, le foie et la peau après l'emploi de la dose de 214,8 mg/kg. Le cartilage des bronches a pris le colorant aux anticorps anti-adalimumab chez plusieurs des singes qui avaient reçu 32 mg/kg ou plus. L'adalimumab a atteint le compartiment vasculaire de la membrane synoviale, surtout après l'emploi de la dose de 214,8 mg/kg, mais aussi chez un mâle ayant reçu 82,9 mg/kg.

La plupart des altérations immunohistochimiques observées dans les reins, la rate et les poumons se sont révélées réversibles. Cependant, la population cellulaire du thymus, qui avait baissé chez les mâles, ne s'est rétablie qu'en partie, sans atteindre la densité observée chez les animaux témoins après la période de récupération de 20 semaines. L'adalimumab était indécelable dans les vaisseaux sanguins des organes et des tissus examinés après cette période.

Cancérogénicité

L'adalimumab n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité.

Génotoxicité

Génotoxicité *in vitro*

On a étudié le pouvoir mutagène de l'adalimumab à l'aide du test d'Ames et du test de mutation inverse sur *Escherichia coli*. Ces tests visent à vérifier la capacité du produit testé à provoquer des mutations inverses dans certains loci bactériens. On a employé les souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*, de même que la souche WP2 uvrA d'*E. coli*. La concentration d'adalimumab (lot AF601 « *Ex-pool* ») s'élevait à 0, 20, 100, 500, 2500 et 5000 mcg par boîte de Pétri, et il y avait 3 boîtes par concentration testée. Chaque test comportait également l'emploi de substances témoins à réaction positive et d'un excipient témoin (PBS). Le test d'Ames a été réalisé à la fois selon la méthode standard (directe) et selon la méthode comportant une incubation préalable en présence ou en l'absence d'un activateur métabolique exogène (fraction S9 extraite du foie de rats traités par Aroclor 1254). Le résultat du test était jugé positif si la fréquence de mutation inverse était au moins 2 fois plus élevée dans les boîtes traitées que la fréquence spontanée observée dans les boîtes témoins (excipient témoin), si l'on pouvait établir une relation dose-effet et que l'essai était reproductible.

En comparant les boîtes de Pétri qui contenaient l'adalimumab à celles qui contenaient l'excipient témoin, on n'a observé aucun effet bactériotoxique, comme la réduction de la croissance de fond des souches His- ou Trp- et la baisse du nombre de mutants inverses His+ ou Trp+. Le nombre de colonies mutantes n'a pas augmenté, peu importe les conditions expérimentales imposées aux souches de bactéries exposées au produit testé, tandis que la réaction attendue s'est produite dans les boîtes témoins positives mais pas dans les boîtes témoins contenant l'excipient. Les résultats du test d'Ames et de l'essai de mutation inverse sur *E. coli* indiquent donc que l'adalimumab n'est pas mutagène.

Génotoxicité *in vivo*

Le pouvoir clastogène et antimitotique de l'adalimumab administré en dose unique par voie i.v. a été étudié en réalisant le test du micronoyau *in vivo* sur des souris NMRI (modèle de souris du *Naval Medical Reserch Institute*). Les souris ont été réparties aléatoirement entre 8 groupes : 2 groupes témoins (excipient; 5 mâles et 5 femelles par groupe), 4 groupes de traitement actif

(5 mâles et 5 femelles par groupe) et 2 groupes témoins positifs (5 mâles et 5 femelles par groupe). Elles ont reçu par voie i.v. une seule dose : de l'excipient témoin (PBS); d'adalimumab (lot AF601 « *Ex-pool* ») à raison de 224,5, de 449,0 ou de 898 mg/kg (2 groupes à la plus forte dose); de l'une de 2 substances témoins à pouvoir clastogène ou antimitotique reconnu soit le cyclophosphamide à raison de 20 mg (2 mâles et 3 femelles) ou la vincristine, à raison de 0,15 mg/kg (3 mâles et 2 femelles). Toutes les souris ont été sacrifiées 24 heures après le traitement, sauf 1 souris du groupe témoin (excipient) et 1 souris du groupe ayant reçu 898 mg/kg du produit qui ont été sacrifiées 48 heures après le traitement.

Les préparations de moelle osseuse sur lame ont été colorées à l'éosinate de bleu de méthylène, puis au Giemsa. L'examen microscopique des préparations visait les paramètres suivants : nombre d'érythrocytes polychromes (EPC), nombre d'EPC contenant des micronoyaux (MN), nombre d'érythrocytes normochromes (ENC), nombre d'ENC contenant des MN, nombre de petits MN et nombre de gros MN. Le rapport EPC:ENC a été calculé. Le résultat du test était jugé positif si les critères suivants étaient remplis : augmentation liée à la dose et significative du nombre d'EPC contenant des MN 24 et/ou 48 heures après l'administration du produit; proportion de cellules contenant des MN dépassant les plages des valeurs observées tant chez les animaux témoins négatifs de l'étude en question que chez les témoins historiques négatifs.

Aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes exposés à l'adalimumab et les groupes témoins négatifs de l'étude quant au nombre d'EPC et d'ENC contenant des MN, peu importe l'intervalle entre le traitement et le sacrifice. Cependant, le pourcentage de petits MN dans les EPC des animaux exposés au cyclophosphamide et le pourcentage de gros MN dans les EPC des animaux exposés à la vincristine ont augmenté significativement plus que dans le groupe témoin exposé à l'excipient. Le rapport entre les EPC et les ENC se situait dans la plage des valeurs témoins pour tous les groupes traités; ce résultat incite à conclure à une érythropoïèse normale.

Les résultats obtenus indiquent que l'adalimumab n'a pas d'effet clastogène ou antimitotique. De plus, l'emploi de l'adalimumab chez les souris NMRI n'a entraîné aucune inhibition de l'érythropoïèse.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Chez la guenon gravide, l'adalimumab passe dans le sérum du fœtus et le liquide amniotique suivant la même distribution que l'on pourrait attendre d'une IgG humaine chez la femme enceinte. Aucune manifestation de toxicité liée à l'emploi de l'adalimumab n'a été observée. La distribution de l'adalimumab dans le lait maternel n'a pas été étudiée.

17 Monographie de référence

1. Monographie d'Humira® (adalimumab), numéro de contrôle : 262924, Corporation AbbVie. 16 septembre 2022.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAMGEVITAMD

Se prononce *am-je-vi-ta*

adalimumab injection

Seringue préremplie à usage unique

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra AMGEVITA. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'AMGEVITA, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Si votre enfant prend AMGEVITA, l'ensemble de l'information contenue dans les Renseignements destinés aux patient·e·s s'applique à lui. En tant que personne qui s'occupe de l'enfant, veuillez lire ces renseignements avant qu'il commence à prendre AMGEVITA. Parlez au professionnel de la santé de votre enfant si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur la maladie ou le traitement.

AMGEVITA est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence Humira®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Il est nécessaire de dépister la tuberculose évolutive ou non évolutive par test cutané à la tuberculine avant, pendant et après le traitement par AMGEVITA.

L'emploi de tout médicament peut causer des effets secondaires. Comme tous les médicaments qui agissent sur le système immunitaire, AMGEVITA peut causer des effets secondaires graves, entre autres :

- **Réaction allergique :** Si vous avez une éruption cutanée grave, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement par AMGEVITA, appelez votre médecin immédiatement.
- **Lymphome T hépatosplénique :** De très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et grave qui est souvent mortel, ont été signalés chez des patients qui ont reçu de l'adalimumab; la majorité d'entre eux étaient des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin. La plupart de ces patients avaient également reçu d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn. Le lien entre le lymphome T hépatosplénique et l'adalimumab n'est pas clair.

- **Autres cancers :** Dans de très rares cas, certains types de cancer sont apparus chez des patients qui prenaient de l'adalimumab ou un autre inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (aussi appelé anti-TNF). Certains patients ayant reçu de l'adalimumab ont présenté des cancers appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Si vous avez une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas, informez-en votre médecin. Le risque de lymphome (un cancer du système lymphatique) peut être plus important que la moyenne chez les personnes gravement atteintes de polyarthrite rhumatoïde qui ont cette maladie depuis longtemps. Si vous prenez AMGEVITA ou un autre anti-TNF, il se peut que le risque de cancer augmente. Des cas de lymphome et d'autres cancers, notamment des cancers inhabituels, ont été signalés chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes ayant reçu un anti-TNF, y compris l'adalimumab; ces cancers ont parfois entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui reçoivent un anti-TNF, le risque de lymphome ou d'autres cancers peut augmenter.
- **Symptômes pseudolupiques :** Certains patients ont eu des symptômes qui rappellent le lupus, mais ces symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement. Si vous éprouvez une douleur à la poitrine qui ne disparaît pas, êtes essoufflé ou avez des douleurs articulaires ou encore une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil, appelez votre médecin immédiatement. Il se peut que le médecin décide d'interrompre le traitement.
- **Maladies du système nerveux :** Dans de rares cas, des troubles touchant le système nerveux sont survenus chez des patients qui prenaient de l'adalimumab ou un autre anti-TNF. Les signes possibles d'une atteinte du système nerveux comprennent les engourdissements ou les picotements, les problèmes visuels, une sensation de faiblesse dans les jambes et les étourdissements.
- **Infections graves :** Dans de rares cas, des patients qui prenaient de l'adalimumab ou un autre anti-TNF ont eu des infections graves qui ont mis la vie de certains d'entre eux en danger. Ces infections comprenaient la tuberculose, des infections causées par une bactérie ou un champignon ainsi que des infections bactériennes qui se sont répandues partout dans l'organisme (sepsie). Ces dernières étaient causées, entre autres, par la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui apparaît habituellement après avoir mangé des aliments contaminés par une bactérie appelée *Listeria*) et dans de très rares cas, par une rechute de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- **Troubles sanguins :** Une diminution du nombre de cellules sanguines (comme les globules rouges [anémie] ou les plaquettes) a été constatée chez certains patients qui ont reçu un anti-TNF. Si vous présentez des symptômes tels qu'une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (des « bleus »), vous devez communiquer avec votre médecin sans tarder.

À quoi sert AMGEVITA :

Le traitement par AMGEVITA doit être amorcé et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique (RP), de la spondylarthrite ankylosante (SA), de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant, de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant, de l'hidradénite suppurée chez l'adulte et chez l'adolescent, du psoriasis ou de l'uvéite chez l'adulte et chez l'enfant, et qui connaît les profils d'efficacité et d'innocuité d'AMGEVITA.

AMGEVITA est un médicament qui est utilisé pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations;
- les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire;
- les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations et à la peau;
- les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante, une forme d'arthrite;
- les adultes atteints de la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire qui s'attaque au tube digestif;
- les enfants âgés de 13 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus et atteints d'une forme grave de la maladie de Crohn ou atteints de la maladie de Crohn et n'ayant pas répondu aux autres traitements habituels;
- les adultes atteints de colite ulcéreuse, une maladie inflammatoire de l'intestin (côlon);
- les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu à un traitement antibiotique. L'hidradénite suppurée est une maladie inflammatoire de la peau chronique, douloureuse et évolutive qui provoque l'apparition de nodules, d'abcès, de sinus (trajets fistuleux) et de fistules sous les seins, aux aisselles, sur les fesses et dans l'aine;
- les adultes atteints de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Votre médecin vous a prescrit AMGEVITA pour atténuer les signes et les symptômes de votre psoriasis en plaques;
- les adultes atteints d'uvéite, une maladie inflammatoire de l'œil;
- les enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'uvéite non infectieuse chronique et présentant une inflammation de la partie avant de l'œil;
- les enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéite peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant qu'on leur prescrive AMGEVITA. Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas de façon satisfaisante à ces médicaments, vous pourrez recevoir AMGEVITA pour réduire les signes et les symptômes de la maladie.

Comment fonctionne AMGEVITA :

AMGEVITA est un anticorps monoclonal entièrement humain fabriqué à partir de cellules en culture. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent d'autres protéines uniques et qui s'y lient. AMGEVITA se lie à une protéine particulière, le TNF-alpha (ou facteur de nécrose tumorale alpha), dont le taux est trop élevé chez les patients atteints de maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, le psoriasis et l'hidradénite suppurée. Le TNF-alpha excédentaire peut s'attaquer aux tissus sains de l'organisme et causer de l'inflammation, surtout dans les os, le cartilage, les articulations et le tube digestif. En se liant au TNF-alpha, AMGEVITA réduit l'inflammation associée à ces maladies.

AMGEVITA aide à atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du rhumatisme psoriasique (comme la douleur et l'enflure articulaires); il peut vous aider à effectuer les activités quotidiennes (p. ex., s'habiller, marcher et monter un escalier) et aider à empêcher les dommages aux os et aux articulations de s'étendre davantage. En outre, AMGEVITA contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleur au dos et raideur matinale), de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant ou de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant (douleur abdominale et diarrhée). AMGEVITA peut favoriser une croissance normale durant l'enfance et un développement normal à la puberté, en plus d'améliorer la qualité de vie des enfants atteints de la maladie de Crohn (notamment l'image de soi, les capacités fonctionnelles, les aptitudes sociales et la santé émotionnelle). AMGEVITA peut également aider à améliorer la productivité au travail et le déroulement des activités des personnes responsables d'enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse.

AMGEVITA est également utilisé pour traiter les lésions inflammatoires (nodules et abcès) chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée.

De plus, AMGEVITA contribue à atténuer les signes et les symptômes du psoriasis (comme la douleur, les démangeaisons et les plaques squameuses sur la peau).

AMGEVITA aide à maîtriser l'uvéite en réduisant le risque d'inflammation et de perte de la vue chez les adultes et les enfants.

Toutefois, AMGEVITA peut aussi réduire la capacité de l'organisme à combattre les infections. Le fait de prendre AMGEVITA peut vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections déjà existantes.

Les ingrédients d'AMGEVITA sont :

Ingrédient médicinal : adalimumab.

Ingrédients non médicinaux (50 mg/mL) : acide acétique glacial, eau pour injection, hydroxyde de sodium, polysorbate 80 et saccharose.

Ingrédients non médicinaux (100 mg/mL) : acide L-lactique, eau pour injection, hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, polysorbate 80 et saccharose.

AMGEVITA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

AMGEVITA se présente sous les formes précisées ci-dessous. Le médecin prescrira celle qui convient le mieux à votre situation.

- Seringue préremplie à usage unique contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (50 mg/mL) ou 20 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution (50 mg/mL).
- Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick^{MD} contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (50 mg/mL).
- Seringue préremplie à usage unique contenant 20 mg d'adalimumab dans 0,2 mL de solution (100 mg/mL), 40 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution (100 mg/mL) ou 80 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (100 mg/mL).

- Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD] contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution (100 mg/mL) ou 80 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (100 mg/mL).

N'utilisez pas AMGEVITA dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit (voir la section **Les ingrédients d'AMGEVITA sont :**).
- Vous avez une infection grave telle que la tuberculose, une infection causée par une bactérie ou un champignon, ou encore une infection bactérienne qui s'est répandue dans tout l'organisme (sepsie).
- Vous présentez une insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AMGEVITA afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez eu ou avez maintenant une infection, peu importe le type, y compris les infections qui ne touchent qu'une partie du corps (p. ex., une coupure ou une plaie ouverte) ou celles qui touchent tout le corps (comme la grippe). Le fait d'avoir une infection peut vous exposer au risque d'effets secondaires graves pendant le traitement par AMGEVITA. Dans le doute, parlez-en à votre médecin;

- vous avez des antécédents d'infections à répétition ou d'une autre maladie qui peuvent vous rendre plus vulnérable aux infections, y compris aux infections fongiques (à champignon);

- vous présentez des antécédents de tuberculose ou avez été en contact étroit avec une personne tuberculeuse. Si des symptômes de tuberculose apparaissent (toux sèche qui ne s'en va pas, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin immédiatement. Le médecin devra faire un examen physique et un test cutané;

- vous avez déjà habité ou voyagé dans des régions où il y a un risque plus élevé de certaines infections comme la tuberculose, l'histoplasmose, la coccidioïdomycose, la blastomycose ou les infections parasitaires. Ces infections sont causées par une bactérie ou un champignon qui peuvent s'attaquer aux poumons ou à d'autres parties du corps. Si vous prenez AMGEVITA, ces infections peuvent devenir actives ou s'aggraver. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà habité ou voyagé dans des régions où ces infections sont courantes, demandez-le à votre médecin;

- vous avez déjà eu une lésion au foie ou une infection par le virus de l'hépatite B ou vous êtes à risque de contracter une infection par ce virus. Les signes et les symptômes sont, entre autres : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleur articulaire, fièvre, urine brun foncé, vomissements et douleur abdominale. Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin. Ces symptômes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par AMGEVITA;

- vous avez des engourdissements ou des picotements ou avez déjà présenté une maladie du système nerveux comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré;

- vous présentez ou avez déjà présenté une insuffisance cardiaque;
- vous devez subir une intervention chirurgicale importante ou des interventions dentaires;
- vous devez recevoir un vaccin contre une maladie quelconque. Avant d'entreprendre le traitement par AMGEVITA, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants atteints de la maladie de Crohn, conformément aux lignes directrices en vigueur;
- vous prenez d'autres médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, le psoriasis ou une autre maladie. Vous pouvez prendre d'autres médicaments s'ils vous ont été prescrits par votre médecin, ou encore si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant le traitement par AMGEVITA. Vous devez informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez (p. ex., médicament contre l'hypertension) avant de commencer à prendre AMGEVITA;
- vous prenez d'autres médicaments contre la maladie de Crohn ou un autre trouble de santé. Vous pouvez prendre d'autres médicaments s'ils vous ont été prescrits par le médecin, ou si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant le traitement par AMGEVITA. Il est important d'informer le médecin de tout autre médicament que vous prenez pour d'autres troubles de santé avant de commencer à prendre AMGEVITA;
- vous prenez des médicaments en vente libre (vendus sans ordonnance), des produits à base de plantes médicinales et des suppléments de vitamines et de minéraux;
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde :

Si vous avez reçu AMGEVITA durant une grossesse, le risque d'infection chez le nourrisson pourrait être accru pendant une période d'environ 5 mois suivant la dernière dose d'AMGEVITA administrée pendant la grossesse. Il est important d'informer le médecin du nourrisson ou tout autre professionnel de la santé du fait que vous avez pris AMGEVITA pendant la grossesse afin qu'il soit possible de déterminer quand le nourrisson pourra recevoir un vaccin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec AMGEVITA :

Vous ne devez pas prendre AMGEVITA avec :

- d'autres anti-TNF, comme Enbrel[MD], Remicade®, Cimzia® et Simponi®;
- l'abatacept (Orencia[MD]);
- l'anakinra (Kineret®).

Si vous avez des questions à ce sujet, posez-les à votre médecin.

Comment utiliser AMGEVITA au moyen de la seringue préremplie à usage unique :

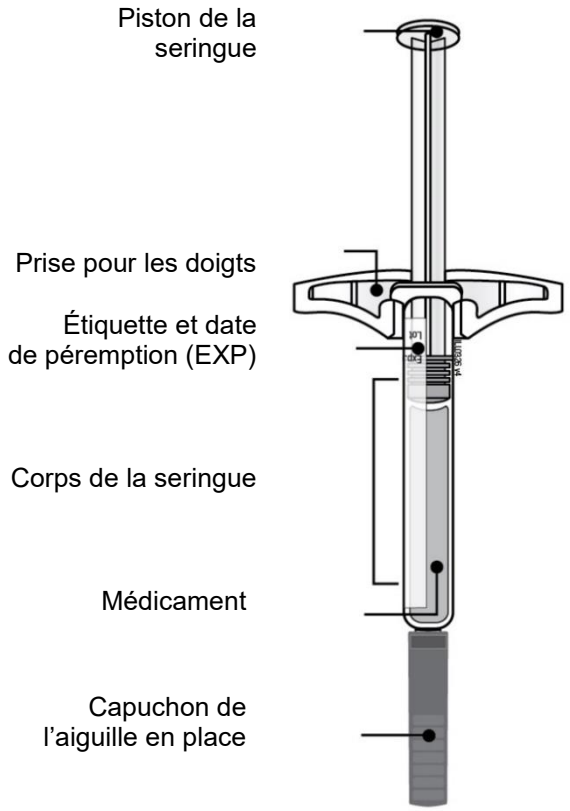
AMGEVITA est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

<u>Seringue préremplie à usage unique AMGEVITA</u>

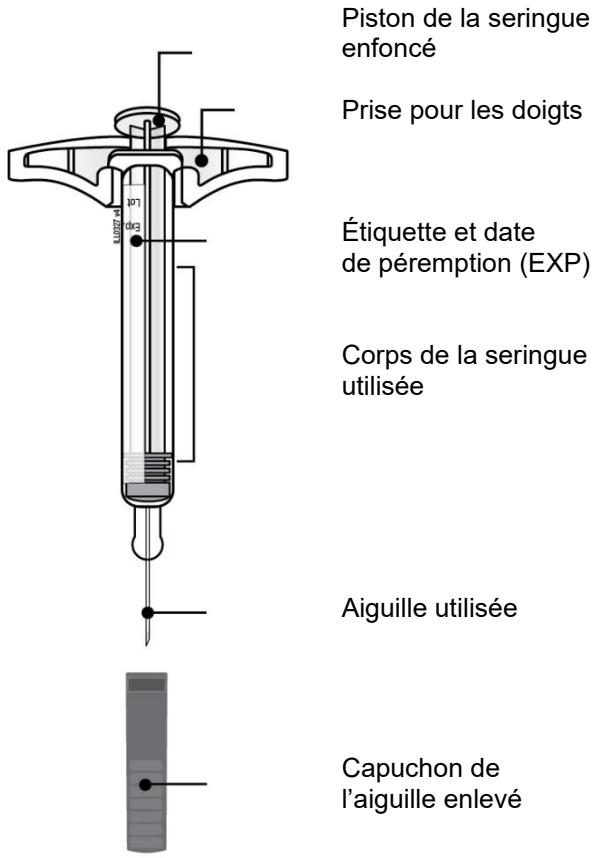
Les instructions suivantes portent sur la préparation et l'injection d'AMGEVITA au moyen d'une seringue préremplie à usage unique.

Diagramme des pièces

Avant l'injection



Après l'injection



Important : L'aiguille se trouve à l'intérieur.

Important

Lisez les renseignements importants ci-dessous avant d'utiliser une seringue préremplie à usage unique AMGEVITA.

Comment conserver votre seringue préremplie AMGEVITA

- Conservez la seringue préremplie AMGEVITA hors de la portée des enfants.
- Conservez la seringue préremplie AMGEVITA dans son emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière et des bris physiques.
- La seringue préremplie AMGEVITA doit être conservée au réfrigérateur (à une température comprise entre 2 °C et 8 °C).
- Au besoin, vous pouvez conserver la seringue préremplie AMGEVITA à une température ambiante se situant entre 20 °C et 25 °C pendant une période ne dépassant pas 14 jours. La seringue préremplie ainsi conservée à la température ambiante doit être jetée si elle n'a pas été utilisée dans les 14 jours.
- **Ne** conservez **pas** la seringue préremplie AMGEVITA dans des conditions de chaleur ou de froid extrêmes, par exemple, dans le compartiment à gants ou le coffre de votre véhicule.
- **Ne** la congelez **pas**.

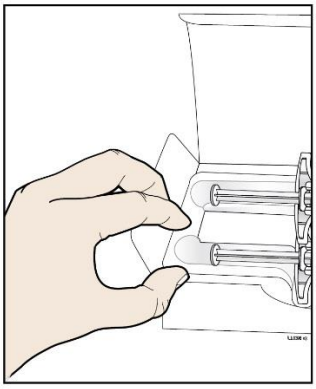
Comment utiliser votre seringue préremplie AMGEVITA

Il est important de ne pas tenter de vous faire l'injection, sauf si vous ou votre personne aidante avez reçu la formation nécessaire de votre professionnel de la santé.

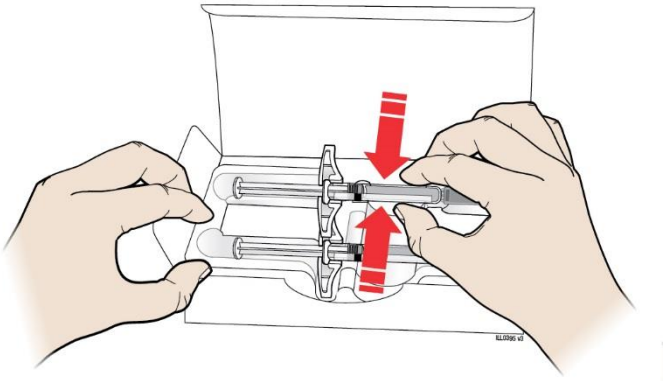
- **N'**utilisez **pas** la seringue préremplie AMGEVITA après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.
- **N'**agitez **pas** la seringue préremplie AMGEVITA.
- **Ne** retirez **pas** le capuchon de l'aiguille fixée à la seringue préremplie AMGEVITA avant d'être prêt à faire l'injection.
- **N'**utilisez **pas** la seringue préremplie AMGEVITA si elle a été congelée.
- **N'**utilisez **pas** la seringue préremplie AMGEVITA si elle a été échappée sur une surface dure. Une partie de la seringue préremplie AMGEVITA pourrait être brisée même si vous ne voyez pas de fêlure. Utilisez une nouvelle seringue préremplie AMGEVITA et téléphonez au 1 866 502-6436.
- La seringue préremplie AMGEVITA ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.
- Pour obtenir de plus amples renseignements ou de l'aide, composez le 1-866-502-6436.

1re étape : Préparer le médicament

A. Retirez de l'emballage le nombre de seringues préremplies AMGEVITA dont vous avez besoin. Saisissez le corps de la seringue pour retirer cette dernière de la barquette.



Placez un doigt ou le pouce sur le bord de la barquette pour l'immobiliser pendant que vous retirez la seringue.



Remettez l'emballage d'origine qui contient les autres seringues inutilisées au réfrigérateur.

Pour des motifs de sécurité :

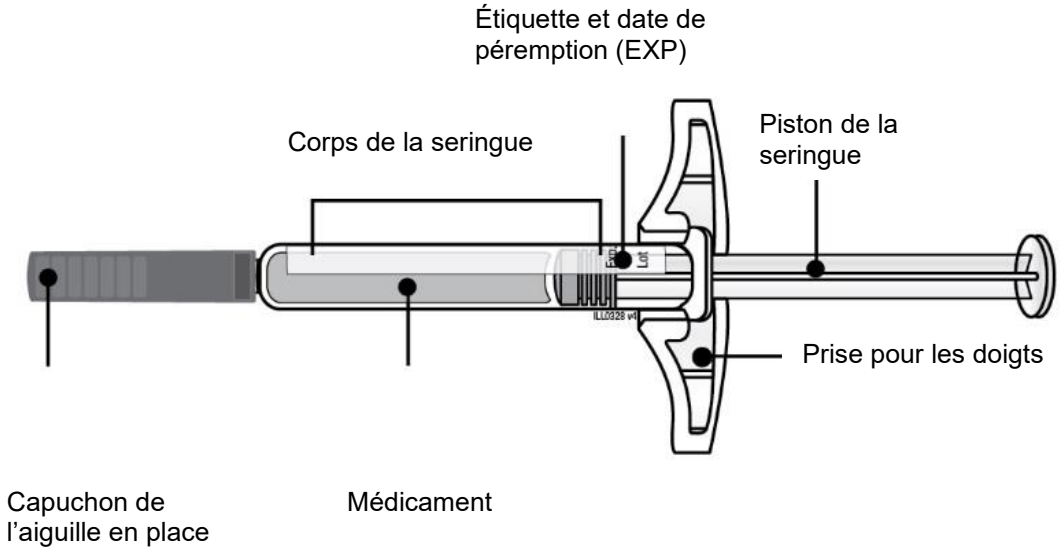
- **Ne** prenez **pas** la seringue par le piston.
- **Ne** prenez **pas** la seringue par le capuchon de l'aiguille.
- **Ne** retirez **pas** le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à faire l'injection.
- **Ne** retirez **pas** la prise pour les doigts, car elle fait partie de la seringue.

Pour que l'injection soit plus facile à tolérer, laissez la seringue préremplie à la température ambiante durant **15 à 30** minutes avant l'injection.

- **Ne** remettez **pas** la seringue au réfrigérateur une fois qu'elle a atteint la température ambiante.
- **N'**essayez **pas** de réchauffer la seringue à l'aide d'une source de chaleur comme l'eau chaude ou un four à micro-ondes.
- **N'**exposez **pas** la seringue aux rayons directs du soleil.
- **N'**agitez **pas** la seringue.

Important : Tenez toujours la seringue préremplie par le corps de la seringue.

B. Examinez la seringue préremplie AMGEVITA.



Tenez toujours la seringue préremplie par le corps de la seringue.

Vérifiez que le médicament dans la seringue est limpide et incolore à jaunâtre.

N'utilisez **pas** la seringue préremplie si :

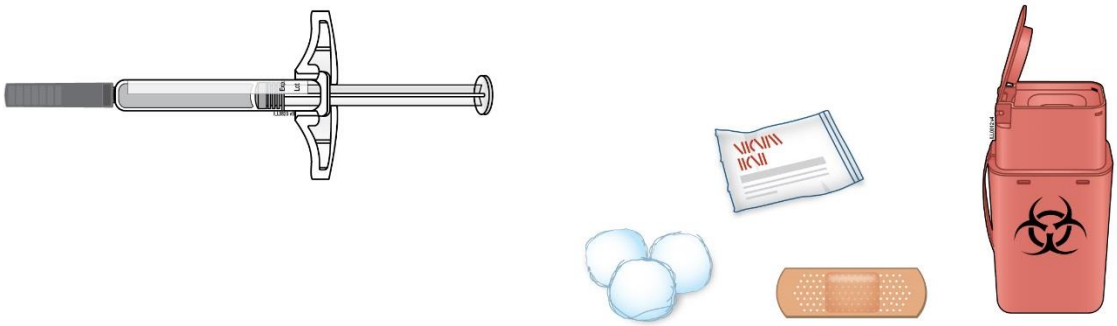
- le médicament est trouble, a changé de couleur ou contient des flocons ou des particules;
- n'importe quelle partie de la seringue préremplie semble fêlée ou brisée;
- le capuchon de l'aiguille a été retiré ou n'est pas fixé solidement;
- la date de péremption indiquée sur l'étiquette est passée.

Dans n'importe lequel des cas ci-dessus, utilisez une nouvelle seringue préremplie et téléphonez au 1-866-502-6436.

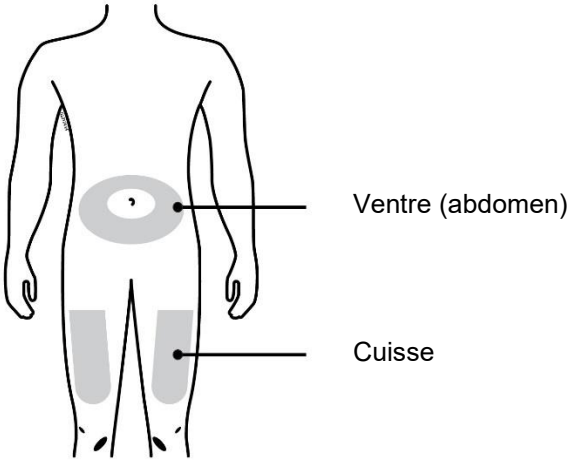
C. Rassemblez tout le matériel nécessaire à l'injection.

Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon. Sur une surface plane, propre et bien éclairée, placez les articles suivants :

- une ou des nouvelles seringues préremplies,
- des tampons imbibés d'alcool,
- un tampon d'ouate ou une compresse de gaze,
- un pansement adhésif et
- un contenant pour jeter les objets pointus ou tranchants.



D. Préparez et nettoyez le point d'injection.



Vous pouvez faire l'injection aux endroits suivants :

- la cuisse;
- le ventre (abdomen), sauf dans un rayon de **5** centimètres (**2** pouces) autour du nombril.

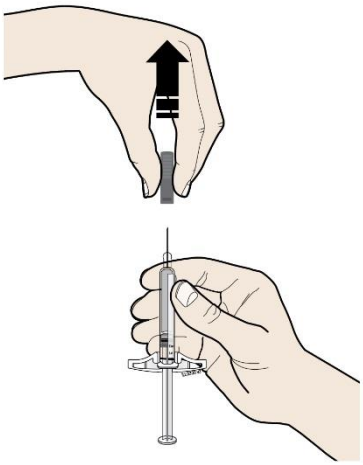
Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher la peau.

- **Ne** retouchez **pas** au point d'injection avant de faire l'injection.
- Si vous souhaitez faire l'injection au même endroit, assurez-vous de ne pas la faire exactement au même point d'injection que la dernière fois.

- **Ne** faites **pas** l'injection à un endroit où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'une ecchymose (un « bleu »). Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures.
- Si vous faites du psoriasis, évitez d'injecter le médicament directement dans une zone de peau ou une lésion soulevée, épaissie, rouge ou écailleuse.

2e étape : Se préparer à l'injection

E. Quand vous êtes prêt à injecter le médicament, retirez le capuchon de l'aiguille en tirant dessus en ligne droite.

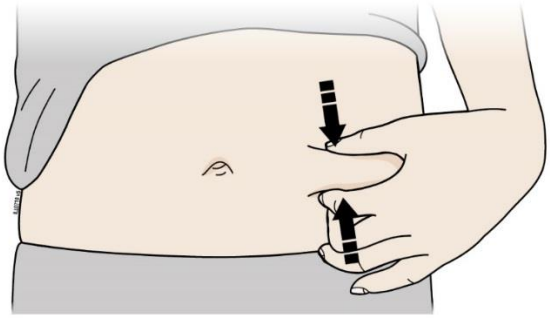


Il pourrait y avoir une goutte de liquide au bout de l'aiguille; cela est normal.

- **Ne** tordez **pas** et **ne** pliez **pas** le capuchon de l'aiguille et ne le remuez pas d'un côté à l'autre.
- **Ne** remettez **pas** le capuchon de l'aiguille sur la seringue.
- **Ne** retirez **pas** le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à faire l'injection.

Important : Jetez le capuchon de l'aiguille dans le contenant pour objets pointus ou tranchants.

F. Pincez la peau au point d'injection pour créer une surface ferme.

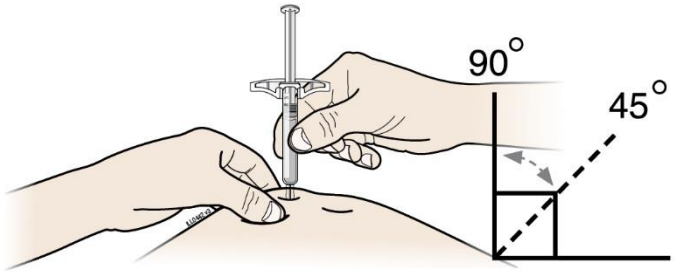


Pincez fermement la peau entre le pouce et les autres doigts pour créer un repli d'environ **5** centimètres (**2** pouces) de large.

Important : Gardez la peau pincée pendant l'injection.

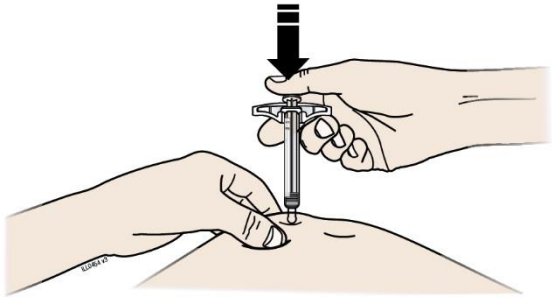
3e étape : Faire l'injection

G. Gardez la peau pincée. Après avoir retiré le capuchon de l'aiguille, enfoncez l'aiguille dans la peau à un angle de 45 à 90 degrés.

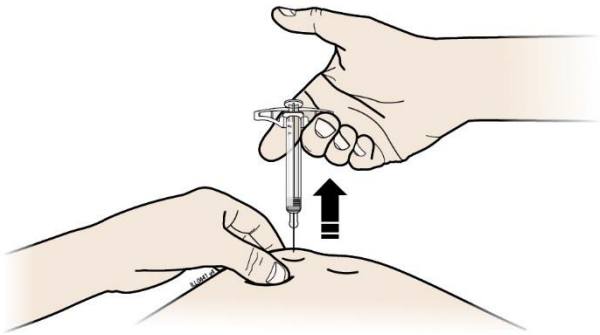


Pendant l'insertion de l'aiguille, **ne** placez **pas** vos doigts sur le piston de la seringue.

H. En exerçant une pression lente et constante sur le piston, **enfoncez** complètement le piston jusqu'à ce qu'il ne s'enfonce plus.



I. Quand vous avez terminé, **enlevez** votre pouce du piston et retirez doucement l'aiguille de la peau.



4e étape : Après l'injection

J. Jetez la seringue utilisée encore munie de son aiguille dans le contenant pour objets pointus ou tranchants.

- Après l'injection, placez immédiatement la seringue utilisée dans le contenant pour objets pointus ou tranchants. **Ne** jetez **pas** la seringue dans les ordures ménagères.
- Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien pour connaître la bonne façon de vous en défaire. Il pourrait y avoir des exigences locales à cet égard.
- Si vous n'avez pas de contenant pour objets pointus ou tranchants, vous pouvez employer un autre contenant qui répond aux critères suivants :
  - fait de plastique ultrarésistant;
  - se ferme au moyen d'un couvercle bien ajusté, résiste aux perforations et empêche les objets pointus ou tranchants de s'en échapper;
  - reste debout et stable pendant l'emploi;
  - est résistant aux fuites et
  - correctement étiqueté de manière à avertir qu'il contient des déchets dangereux.
- Lorsque le contenant pour objets pointus ou tranchants est presque plein, vous devez vous conformer aux exigences locales concernant la manière correcte de se défaire d'un tel contenant. Il pourrait y avoir des lois provinciales ou locales régissant la manière de jeter les aiguilles et les seringues usagées.
- **Important :** Conservez toujours le contenant pour objets pointus ou tranchants hors de la portée des enfants.
- **Ne** réutilisez **pas** une seringue déjà utilisée.
- **N'**injectez **pas** le médicament qui reste dans la seringue utilisée.
- **Ne** recyclez **pas** la seringue ou le contenant pour objets pointus ou tranchants, et ne les jetez pas dans les ordures ménagères.

K. Examinez le point d'injection.

S'il y a du sang, pressez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection. **Ne** frottez **pas** le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif au besoin.

Dose habituelle :

Adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante :

- La posologie recommandée est de 40 mg toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

Patient âgé de 2 ans et plus atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

- Enfants pesant de 10 kg à moins de 30 kg : La dose recommandée d'AMGEVITA est de 20 mg toutes les 2 semaines.

- Enfants pesant 30 kg ou plus : La dose recommandée d'AMGEVITA est de 40 mg toutes les 2 semaines.

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les patients qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

Adulte atteint de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (en 4 injections le même jour ou en 2 injections par jour, 2 jours de suite), puis de 80 mg à la semaine 2.

- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4.

Enfant âgé de 5 à 17 ans et atteint de colite ulcéreuse :

- Enfants pesant moins de 40 kg : La posologie pour le traitement d'induction est de 80 mg à la semaine 0 puis de 40 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines ou de 20 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

- Enfants pesant 40 kg ou plus : La posologie pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 puis de 80 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 80 mg toutes les 2 semaines ou de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

Enfant âgé de 13 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus et atteint de la maladie de Crohn :

- La posologie recommandée est de 160 mg à la semaine 0 (en 4 injections de 40 mg le même jour ou en 2 injections de 40 mg par jour, 2 jours de suite), puis de 80 mg à la semaine 2 (en 2 injections de 40 mg). À compter de la semaine 4, votre enfant recevra le traitement d'entretien de 20 mg toutes les 2 semaines. Selon la réponse de votre enfant, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les 2 semaines (en une seule injection de 40 mg).

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

Adulte atteint d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 160 mg (la dose peut être administrée à raison de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour, 2 jours de suite) et une dose de 80 mg 2 semaines plus tard (administrée en 2 injections de 40 mg le même jour).

- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les semaines à partir de 4 semaines après la dose initiale.

Adolescent âgé de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus et atteint d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 80 mg administrée par injection sous-cutanée, suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine qui suit l'administration de la dose initiale. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les semaines.

Adulte atteint de psoriasis ou d'uvéite :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 80 mg, suivie d'une dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine qui suit l'administration de la dose initiale.

Enfant âgé de 2 ans et plus atteint d'uvéite :

- Enfants pesant moins de 30 kg : La dose habituelle est de 20 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 40 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 20 mg si votre enfant est âgé de plus de 6 ans.

- Enfants pesant 30 kg ou plus : La dose habituelle est de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 80 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 40 mg.

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg d'AMGEVITA.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AMGEVITA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison de votre région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une injection pour vous ou pour votre enfant, injectez la dose d'AMGEVITA dès que vous vous rendez compte de l'oubli. Injectez ensuite la dose suivante conformément à l'horaire d'injection prévu.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'AMGEVITA :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez présenter lorsque vous prenez AMGEVITA. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'emploi d'AMGEVITA peut entraîner des effets secondaires. La plupart de ces effets secondaires sont légers ou modérés. Toutefois, certains de ces effets peuvent être graves et exiger un traitement.

Si vous remarquez un des effets suivants, informez-en votre médecin immédiatement :

- éruption cutanée grave, urticaire ou autre signe de réaction allergique;
- enflure du visage, des mains ou des pieds;
- difficulté à respirer ou à avaler;
- gain de poids soudain (peut indiquer l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque);
- ecchymoses ou saignements qui se produisent très facilement, teint très pâle (peuvent indiquer un trouble sanguin, comme un faible nombre de globules rouges [anémie] ou un faible nombre de plaquettes).

Si vous remarquez un des effets suivants, informez-en votre médecin dès que possible :

- signes d'infection (p. ex., fièvre, malaise, plaie, trouble dentaire ou sensation de brûlure en urinant);
- sensation de faiblesse ou fatigue;
- toux;
- picotements;
- engourdissements;
- vision double;
- faiblesse dans les bras ou les jambes;
- douleur, enflure ou rougeur aux bras ou aux jambes;
- bosse ou plaie ouverte qui ne guérit pas;
- plaques rouges et squameuses (écailleuses) ou bosses remplies de pus : cela peut indiquer l'apparition ou l'aggravation de l'hidradénite suppurée, l'apparition ou l'aggravation du psoriasis ou une infection de la peau;
- alopécie (perte de cheveux);
- changement de la couleur de la peau;
- changement de la couleur de l'urine (urine foncée ou rouge);
- détérioration de l'apparence d'une cicatrice;
- sueurs nocturnes;
- perte de poids;
- douleur à l'abdomen ou à la poitrine.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Réaction au point d'injection		√	
Fréquent			
Toux et symptômes du rhume, y compris mal de gorge		√	
Mal de tête	√		
Éruption cutanée		√	
Nausées		√	
Pneumonie		√	√
Fièvre		√	
Douleur à l'abdomen	√		
Peu fréquent			
Tuberculose		√	√
Autre infection grave		√	√
Trouble neurologique		√	√
Appendicite		√	√
Caillot sanguin : douleur à l'abdomen, à la poitrine, à la jambe ou au bras accompagnée de rougeur et d'enflure		√	√
Infection de la vessie (douleur en urinant)		√	√
Hépatite (jaunisse [coloration jaune de la peau, urine foncée], douleur à l'abdomen, fatigue)		√	√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

N'utilisez pas le produit après la date de péremption inscrite sur l'étiquette et l'emballage après les lettres EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois inscrit.

Conservez le produit au réfrigérateur à une température comprise entre 2 ºC et 8 ºC. Ne le congelez pas.

Conservez le produit dans la boîte d'origine pour le protéger de la lumière.

Il est possible de conserver une seule seringue préremplie AMGEVITA à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant une période ne dépassant pas 14 jours. La seringue préremplie doit être protégée de la lumière et être jetée si elle n'a pas été utilisée avant la fin de la période de 14 jours.

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

Pour en savoir plus sur AMGEVITA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada, dans la base de données sur les produits pharmaceutiques (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), et sur le site Web du fabricant (www.amgen.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-502-6436.

Le présent feuillet a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Date d'approbation : 25 août 2026

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAMGEVITAMD

Se prononce *am-je-vi-ta*

adalimumab injection

Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClickMD

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra AMGEVITA. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'AMGEVITA, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Si votre enfant prend AMGEVITA, l'ensemble de l'information contenue dans les Renseignements destinés aux patient·e·s s'applique à lui. En tant que personne qui s'occupe de l'enfant, veuillez lire ces renseignements avant qu'il commence à prendre AMGEVITA. Parlez au professionnel de la santé de votre enfant si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur la maladie ou le traitement.

AMGEVITA est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence Humira®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Il est nécessaire de dépister la tuberculose évolutive ou non évolutive par test cutané à la tuberculine avant, pendant et après le traitement par AMGEVITA.

L'emploi de tout médicament peut causer des effets secondaires. Comme tous les médicaments qui agissent sur le système immunitaire, AMGEVITA peut causer des effets secondaires graves, entre autres :

- **Réaction allergique :** Si vous avez une éruption cutanée grave, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement par AMGEVITA, appelez votre médecin immédiatement.
- **Lymphome T hépatosplénique :** De très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et grave qui est souvent mortel, ont été signalés chez des patients qui ont reçu de l'adalimumab; la majorité d'entre eux étaient des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin. La plupart de ces patients avaient également reçu d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn. Le lien entre le lymphome T hépatosplénique et l'adalimumab n'est pas clair.

- **Autres cancers :** Dans de très rares cas, certains types de cancer sont apparus chez des patients qui prenaient de l'adalimumab ou un autre inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (aussi appelé anti-TNF). Certains patients ayant reçu de l'adalimumab ont présenté des cancers appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Si vous avez une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas, informez-en votre médecin. Le risque de lymphome (un cancer du système lymphatique) peut être plus important que la moyenne chez les personnes gravement atteintes de polyarthrite rhumatoïde qui ont cette maladie depuis longtemps. Si vous prenez AMGEVITA ou un autre anti-TNF, il se peut que le risque de cancer augmente. Des cas de lymphome et d'autres cancers, notamment des cancers inhabituels, ont été signalés chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes ayant reçu un anti-TNF, y compris l'adalimumab; ces cancers ont parfois entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui reçoivent un anti-TNF, le risque de lymphome ou d'autres cancers peut augmenter.
- **Symptômes pseudolupiques :** Certains patients ont eu des symptômes qui rappellent le lupus, mais ces symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement. Si vous éprouvez une douleur à la poitrine qui ne disparaît pas, êtes essoufflé ou avez des douleurs articulaires ou encore une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil, appelez votre médecin immédiatement. Il se peut que le médecin décide d'interrompre le traitement.
- **Maladies du système nerveux :** Dans de rares cas, des troubles touchant le système nerveux sont survenus chez des patients qui prenaient de l'adalimumab ou un autre anti-TNF. Les signes possibles d'une atteinte du système nerveux comprennent les engourdissements ou les picotements, les problèmes visuels, une sensation de faiblesse dans les jambes et les étourdissements.
- **Infections graves :** Dans de rares cas, des patients qui prenaient de l'adalimumab ou un autre anti-TNF ont eu des infections graves qui ont mis la vie de certains d'entre eux en danger. Ces infections comprenaient la tuberculose, des infections causées par une bactérie ou un champignon ainsi que des infections bactériennes qui se sont répandues partout dans l'organisme (sepsie). Ces dernières étaient causées, entre autres, par la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui apparaît habituellement après avoir mangé des aliments contaminés par une bactérie appelée *Listeria*) et dans de très rares cas, par une rechute de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- **Troubles sanguins :** Une diminution du nombre de cellules sanguines (comme les globules rouges [anémie] ou les plaquettes) a été constatée chez certains patients qui ont reçu un anti-TNF. Si vous présentez des symptômes tels qu'une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (des « bleus »), vous devez communiquer avec votre médecin sans tarder.

À quoi sert AMGEVITA :

Le traitement par AMGEVITA doit être amorcé et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique (RP), de la spondylarthrite ankylosante (SA), de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant, de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant, de l'hidradénite suppurée chez l'adulte et chez l'adolescent, du psoriasis ou de l'uvéite chez l'adulte et chez l'enfant, et qui connaît les profils d'efficacité et d'innocuité d'AMGEVITA.

AMGEVITA est un médicament qui est utilisé pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations;
- les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire;
- les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations et à la peau;
- les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante, une forme d'arthrite;
- les adultes atteints de la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire qui s'attaque au tube digestif;
- les enfants âgés de 13 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus et atteints d'une forme grave de la maladie de Crohn ou atteints de la maladie de Crohn et n'ayant pas répondu aux autres traitements habituels;
- les adultes atteints de colite ulcéreuse, une maladie inflammatoire de l'intestin (côlon);
- les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu à un traitement antibiotique. L'hidradénite suppurée est une maladie inflammatoire de la peau chronique, douloureuse et évolutive qui provoque l'apparition de nodules, d'abcès, de sinus (trajets fistuleux) et de fistules sous les seins, aux aisselles, sur les fesses et dans l'aine;
- les adultes atteints de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Votre médecin vous a prescrit AMGEVITA pour atténuer les signes et les symptômes de votre psoriasis en plaques;
- les adultes atteints d'uvéite, une maladie inflammatoire de l'œil;
- les enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'uvéite non infectieuse chronique et présentant une inflammation de la partie avant de l'œil;
- les enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéite peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant qu'on leur prescrive AMGEVITA. Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas de façon satisfaisante à ces médicaments, vous pourrez recevoir AMGEVITA pour réduire les signes et les symptômes de la maladie.

Comment fonctionne AMGEVITA :

AMGEVITA est un anticorps monoclonal entièrement humain fabriqué à partir de cellules en culture. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent d'autres protéines uniques et qui s'y lient. AMGEVITA se lie à une protéine particulière, le TNF-alpha (ou facteur de nécrose tumorale alpha), dont le taux est trop élevé chez les patients atteints de maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, le psoriasis et l'hidradénite suppurée. Le TNF-alpha excédentaire peut s'attaquer aux tissus sains de l'organisme et causer de

l'inflammation, surtout dans les os, le cartilage, les articulations et le tube digestif. En se liant au TNF-alpha, AMGEVITA réduit l'inflammation associée à ces maladies.

AMGEVITA aide à atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du rhumatisme psoriasique (comme la douleur et l'enflure articulaires); il peut vous aider à effectuer les activités quotidiennes (p. ex., s'habiller, marcher et monter un escalier) et aider à empêcher les dommages aux os et aux articulations de s'étendre davantage. En outre, AMGEVITA contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleur au dos et raideur matinale), de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant ou de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant (douleur abdominale et diarrhée). AMGEVITA peut favoriser une croissance normale durant l'enfance et un développement normal à la puberté, en plus d'améliorer la qualité de vie des enfants atteints de la maladie de Crohn (notamment l'image de soi, les capacités fonctionnelles, les aptitudes sociales et la santé émotionnelle). AMGEVITA peut également aider à améliorer la productivité au travail et le déroulement des activités des personnes responsables d'enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse.

AMGEVITA est également utilisé pour traiter les lésions inflammatoires (nodules et abcès) chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée.

De plus, AMGEVITA contribue à atténuer les signes et les symptômes du psoriasis (comme la douleur, les démangeaisons et les plaques squameuses sur la peau).

AMGEVITA aide à maîtriser l'uvéite en réduisant le risque d'inflammation et de perte de la vue chez les adultes et les enfants.

Toutefois, AMGEVITA peut aussi réduire la capacité de l'organisme à combattre les infections. Le fait de prendre AMGEVITA peut vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections déjà existantes.

Les ingrédients d'AMGEVITA sont :

Ingrédient médicinal : adalimumab.

Ingrédients non médicinaux (50 mg/mL) : acide acétique glacial, eau pour injection, hydroxyde de sodium, polysorbate 80 et saccharose.

Ingrédients non médicinaux (100 mg/mL) : acide L-lactique, eau pour injection, hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, polysorbate 80 et saccharose.

AMGEVITA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

AMGEVITA se présente sous les formes précisées ci-dessous. Le médecin vous prescrira celle qui convient le mieux à votre situation.

- Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick^{MD} contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (50 mg/mL).

- Seringue préremplie à usage unique contenant 20 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution (50 mg/mL) ou 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (50 mg/mL).

- Seringue préremplie à usage unique contenant 20 mg d'adalimumab dans 0,2 mL de solution (100 mg/mL), 40 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution (100 mg/mL) ou 80 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (100 mg/mL).

- Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD] contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution (100 mg/mL) ou 80 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (100 mg/mL).

N'utilisez pas AMGEVITA dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit (voir la section **Les ingrédients d'AMGEVITA sont :**).

- Vous avez une infection grave telle que la tuberculose, une infection causée par une bactérie ou un champignon, ou encore une infection bactérienne qui s'est répandue dans tout l'organisme (sepsie).

- Vous présentez une insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AMGEVITA afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez eu ou avez maintenant une infection, peu importe le type, y compris les infections qui ne touchent qu'une partie du corps (p. ex., une coupure ou une plaie ouverte) ou celles qui touchent tout le corps (comme la grippe). Le fait d'avoir une infection peut vous exposer au risque d'effets secondaires graves pendant le traitement par AMGEVITA. Dans le doute, parlez-en à votre médecin;

- vous avez des antécédents d'infections à répétition ou d'une autre maladie qui peuvent vous rendre plus vulnérable aux infections, y compris aux infections fongiques (à champignon);

- vous présentez des antécédents de tuberculose ou avez été en contact étroit avec une personne tuberculeuse. Si des symptômes de tuberculose apparaissent (toux sèche qui ne s'en va pas, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin immédiatement. Le médecin devra faire un examen physique et un test cutané;

- vous avez déjà habité ou voyagé dans des régions où il y a un risque plus élevé de certaines infections comme la tuberculose, l'histoplasmose, la coccidioïdomycose, la blastomycose ou les infections parasitaires. Ces infections sont causées par une bactérie ou un champignon qui peuvent s'attaquer aux poumons ou à d'autres parties du corps. Si vous prenez AMGEVITA, ces infections peuvent devenir actives ou s'aggraver. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà habité ou voyagé dans des régions où ces infections sont courantes, demandez-le à votre médecin;

- vous avez déjà eu une lésion au foie ou une infection par le virus de l'hépatite B ou vous êtes à risque de contracter une infection par ce virus. Les signes et les symptômes sont, entre autres : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleur articulaire, fièvre, urine brun foncé, vomissements et douleur abdominale. Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement

avec votre médecin. Ces symptômes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par AMGEVITA;

- vous avez des engourdissements ou des picotements ou avez déjà présenté une maladie du système nerveux comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré;
- vous présentez ou avez déjà présenté une insuffisance cardiaque;
- vous devez subir une intervention chirurgicale importante ou des interventions dentaires;
- vous devez recevoir un vaccin contre une maladie quelconque. Avant d'entreprendre le traitement par AMGEVITA, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants atteints de la maladie de Crohn, conformément aux lignes directrices en vigueur;
- vous prenez d'autres médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, le psoriasis ou une autre maladie. Vous pouvez prendre d'autres médicaments s'ils vous ont été prescrits par votre médecin, ou si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant le traitement par AMGEVITA. Vous devez informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez (p. ex., médicament contre l'hypertension) avant de commencer à prendre AMGEVITA;
- vous prenez d'autres médicaments contre la maladie de Crohn ou un autre trouble de santé. Vous pouvez prendre d'autres médicaments s'ils vous ont été prescrits par le médecin, ou encore si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant le traitement par AMGEVITA. Il est important d'informer le médecin de tout autre médicament que vous prenez pour d'autres troubles de santé avant de commencer à prendre AMGEVITA;
- vous prenez des médicaments en vente libre (vendus sans ordonnance), des produits à base de plantes médicinales et des suppléments de vitamines et de minéraux;
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde :

Si vous avez reçu AMGEVITA durant une grossesse, le risque d'infection chez le nourrisson pourrait être accru pendant une période d'environ 5 mois suivant la dernière dose d'AMGEVITA administrée pendant la grossesse. Il est important d'informer le médecin du nourrisson ou tout autre professionnel de la santé du fait que vous avez pris AMGEVITA pendant la grossesse afin qu'il soit possible de déterminer quand le nourrisson pourra recevoir un vaccin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec AMGEVITA :

Vous ne devez pas prendre AMGEVITA avec :

- d'autres anti-TNF, comme Enbrel[MD], Remicade®, Cimzia® et Simponi®;

- l'abatacept (Orencia[MD]);
- l'anakinra (Kineret®).

Si vous avez des questions à ce sujet, posez-les à votre médecin.

Comment utiliser AMGEVITA :

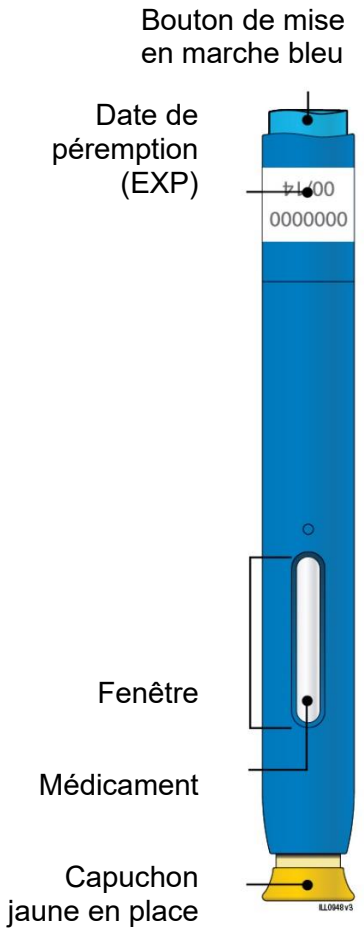
AMGEVITA est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

<u>Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD] AMGEVITA</u>

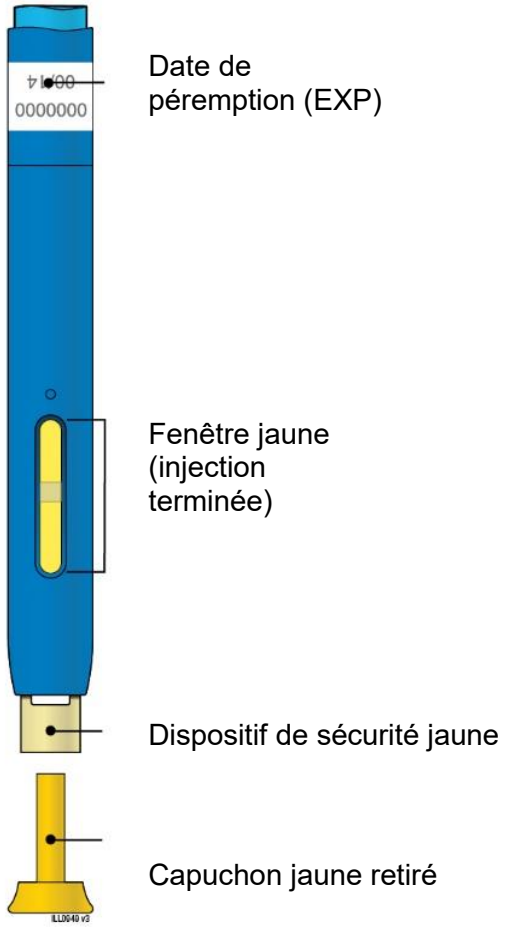
Les instructions suivantes portent sur la préparation et l'injection d'AMGEVITA au moyen d'un auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD].

Diagramme des pièces

Avant l'emploi



Après l'emploi



Important : L'aiguille se trouve à l'intérieur.

Important

Lisez les renseignements importants ci-dessous avant d'utiliser un auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick^{MD} AMGEVITA.

Comment conserver votre auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA

- Conservez l'auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA hors de la portée des enfants.
- Conservez l'auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA dans son emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière et des bris physiques.
- L'auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA doit être conservé au réfrigérateur (à une température comprise entre 2 °C et 8 °C).
- Au besoin, vous pouvez conserver l'auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA à une température ambiante se situant entre 20 °C et 25 °C pendant une période ne dépassant pas 14 jours. L'auto-injecteur prérempli ainsi conservé à la température ambiante doit être jeté s'il n'a pas été utilisé dans les 14 jours.
- **Ne** conservez **pas** l'auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA dans des conditions de chaleur ou de froid extrêmes, par exemple dans le compartiment à gants ou le coffre de votre véhicule.
- **Ne** le congelez **pas**.

Comment utiliser votre auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA

Il est important de ne pas tenter de vous faire l'injection, sauf si vous ou votre personne aidante avez reçu la formation nécessaire de votre professionnel de la santé.

- **N'**utilisez **pas** l'auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.
- **N'**agitez **pas** l'auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA.
- **Ne** retirez **pas** le capuchon jaune de l'auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA avant le moment même de l'injection.
- **N'**utilisez **pas** l'auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA s'il a été congelé.
- **N'**utilisez **pas** l'auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA s'il a été échappé sur une surface dure. Une partie de l'auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA pourrait être brisée même si vous ne voyez pas de fêlure. Utilisez un nouvel auto-injecteur SureClick^{MD}.
- L'auto-injecteur SureClick^{MD} AMGEVITA ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.
- Pour obtenir de plus amples renseignements ou de l'aide, composez le 1-866-502-6436.

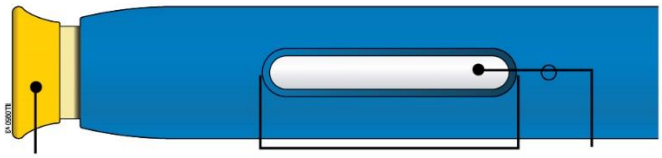
1re étape : Préparer le médicament

A. Retirez un auto-injecteur SureClick[MD] AMGEVITA de l'emballage.

1. Retirez l'auto-injecteur de l'emballage avec précaution en le soulevant à la verticale.
2. Remettez la boîte d'origine contenant les autres auto-injecteurs inutilisés au réfrigérateur.
3. Pour que l'injection soit plus facile à tolérer, laissez l'auto-injecteur prérempli à la température ambiante durant **15 à 30** minutes avant l'injection.

- **Ne** remettez **pas** l'auto-injecteur au réfrigérateur une fois qu'il a atteint la température ambiante.
- **N'**essayez **pas** de réchauffer l'auto-injecteur à l'aide d'une source de chaleur comme l'eau chaude ou un four à micro-ondes.
- **N'**agitez **pas** l'auto-injecteur.
- **Ne** retirez **pas** tout de suite le capuchon jaune de l'auto-injecteur.

B. Examinez l'auto-injecteur prérempli SureClick[MD] AMGEVITA.



Capuchon jaune en place Fenêtre Médicament

Vérifiez que le médicament dans la fenêtre est limpide et incolore à jaunâtre.

- **N'**utilisez **pas** l'auto-injecteur si :
  - le médicament est trouble, a changé de couleur ou contient des flocons ou des particules;
  - n'importe quelle partie de l'auto-injecteur prérempli semble fêlée ou brisée;
  - l'auto-injecteur a été échappé;
  - le capuchon jaune a été enlevé ou n'est pas fixé solidement;
  - la date de péremption indiquée sur l'étiquette est passée.

  Dans tous les cas ci-dessus, utilisez un nouvel auto-injecteur et téléphonez au 1-866-502-6436.

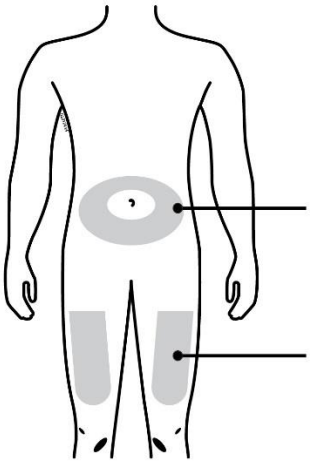
C. Rassemblez tout le matériel nécessaire à l'injection.

Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon. Sur une surface propre et bien éclairée, placez les articles suivants :

- un nouvel auto-injecteur,
- des tampons imbibés d'alcool,
- un tampon d'ouate ou une compresse de gaze,

- un pansement adhésif et
- un contenant pour jeter les objets pointus ou tranchants.

D. Préparez et nettoyez le point d'injection.



Vous pouvez faire l'injection aux endroits suivants :

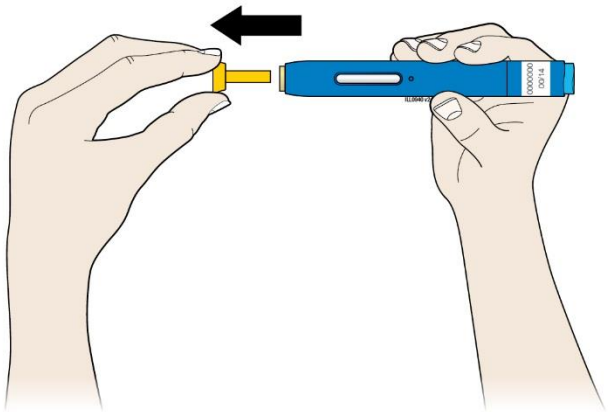
- la cuisse;
- le ventre (abdomen), sauf dans un rayon de **5** centimètres (**2** pouces) autour du nombril.

Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher la peau.

- **Ne** retouchez **pas** au point d'injection avant de faire l'injection.
- Si vous souhaitez faire l'injection au même endroit, assurez-vous de ne pas la faire exactement au même point d'injection que la dernière fois.
- **Ne** faites **pas** l'injection à un endroit où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'une ecchymose (un « bleu »). Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures.
- Si vous faites du psoriasis, évitez d'injecter le médicament directement dans une zone de peau ou une lésion soulevée, épaissie, rouge ou écailleuse.

2e étape : Se préparer à l'injection

E. Quand vous êtes prêt à injecter le médicament, retirez le capuchon jaune en tirant dessus en ligne droite.

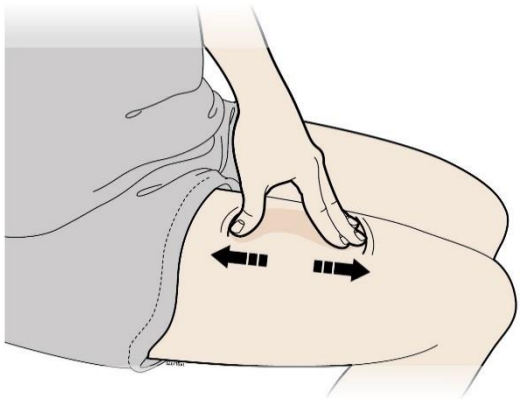


Il pourrait y avoir une goutte de liquide au bout de l'aiguille ou du dispositif de protection jaune; cela est normal.

- **Ne** tordez **pas** et **ne** pliez **pas** le capuchon jaune.
- **Ne** remettez **pas** le capuchon jaune sur l'auto-injecteur.
- **Ne** retirez **pas** le capuchon jaune avant d'être prêt à faire l'injection.

F. Étirez ou pincez la peau au point d'injection pour créer une surface ferme.

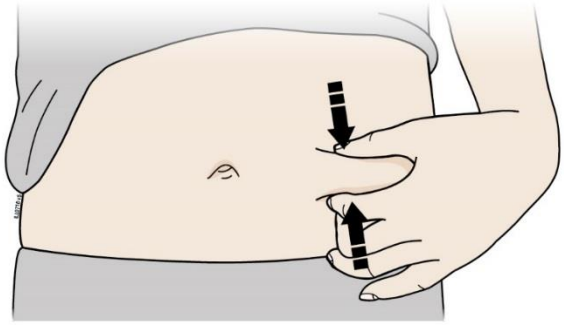
Étirer la peau



Étirez la peau fermement en déplaçant le pouce et les doigts dans des directions opposées de manière à créer une surface plane d'environ **5** centimètres (**2** pouces).

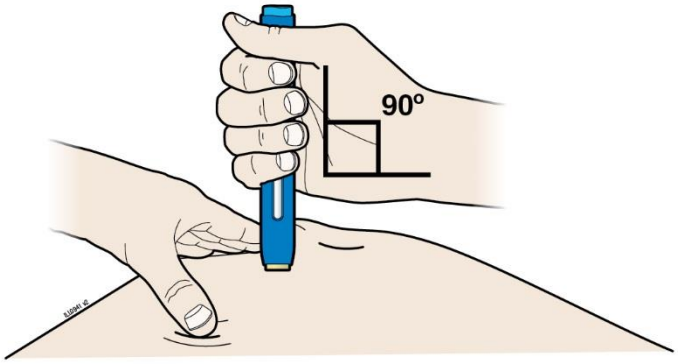
OU

Pincer la peau



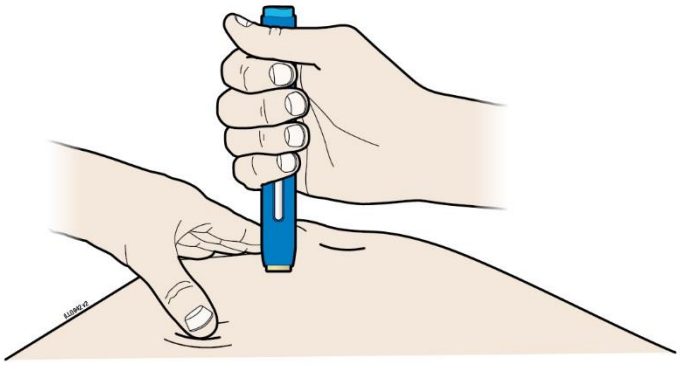
3e étape : Faire l'injection

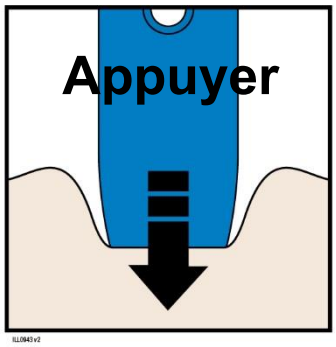
G. Gardez la peau étirée ou pincée. Après avoir retiré le capuchon jaune, **placez** l'auto-injecteur sur la peau à un angle de 90 degrés.



Important : Ne touchez **pas** tout de suite au bouton de mise en marche bleu.

H. **Appuyez** fermement l'auto-injecteur sur la peau jusqu'à ce qu'il ne bouge plus.

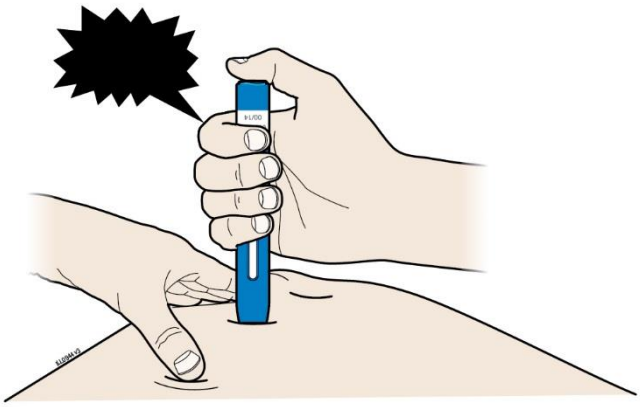




Important : Vous devez appuyer jusqu'au bout, mais **ne** touchez **pas** au bouton de mise en marche bleu avant d'être prêt à faire l'injection.

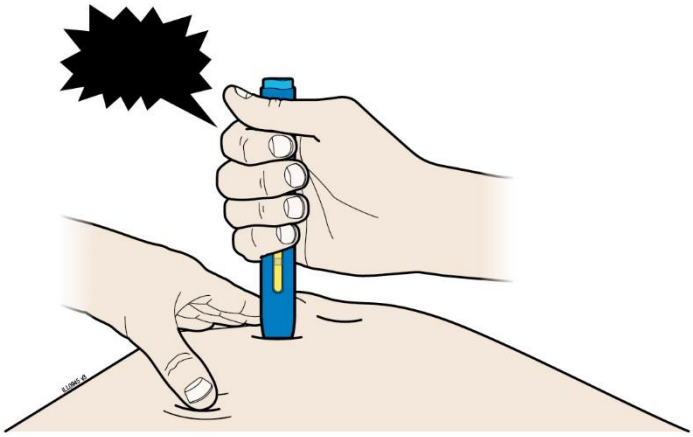
I. Lorsque vous êtes prêt à injecter le médicament, **appuyez** sur le bouton de mise en marche bleu.

« Clic »

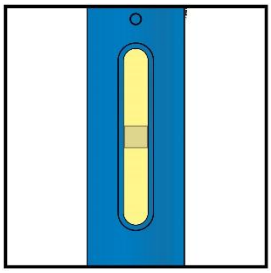


J. Maintenez une **pression** sur la peau pendant environ 15 secondes.

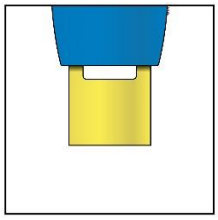
« Clic »



~10 s



La fenêtre devient jaune lorsque l'injection est terminée.

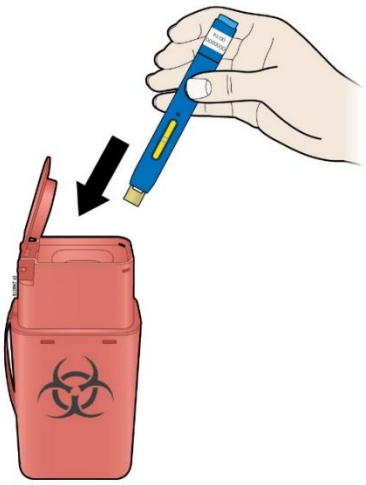


REMARQUE : Dès que vous retirez l'auto-injecteur de votre peau, l'aiguille se recouvre automatiquement.

Important : Si la fenêtre n'est pas jaune ou s'il semble que l'injection se poursuit au moment où vous retirez l'auto-injecteur de votre peau, cela signifie que vous n'avez pas reçu la dose complète. Téléphonez immédiatement à votre professionnel de la santé.

4e étape : Après l'injection

K. Jetez l'auto-injecteur utilisé et le capuchon jaune.



- Après l'injection, placez immédiatement l'auto-injecteur SureClick[MD] utilisé dans le contenant pour objets pointus ou tranchants. Ne jetez pas l'auto-injecteur SureClick[MD] dans les ordures ménagères.
- Si vous n'avez pas de contenant pour objets pointus ou tranchants, vous pouvez employer un autre contenant qui répond aux critères suivants :
  - fait de plastique ultrarésistant;
  - se ferme au moyen d'un couvercle bien ajusté, résiste aux perforations et empêche les objets pointus ou tranchants de s'en échapper;
  - reste debout et stable pendant l'emploi;
  - est résistant aux fuites et
  - correctement étiqueté de manière à avertir qu'il contient des déchets dangereux.
- Lorsque le contenant pour objets pointus ou tranchants est presque plein, vous devez vous conformer aux exigences locales concernant la manière correcte de se défaire d'un tel contenant. Il pourrait y avoir des lois provinciales ou locales régissant la manière de jeter les aiguilles et les seringues usagées.
- **Important :** Conservez toujours le contenant pour objets pointus ou tranchants hors de la portée des enfants.
- **Ne** réutilisez **pas** l'auto-injecteur.
- **Ne** recyclez **pas** l'auto-injecteur ou le contenant pour objets pointus ou tranchants, et ne les jetez pas dans les ordures ménagères.

L. Examinez le point d'injection.

S'il y a du sang, pressez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection. **Ne** frottez **pas** le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif au besoin.

Foire aux questions

Que se passe-t-il si j'appuie sur le bouton de mise en marche bleu avant d'être prêt à injecter le médicament?

Même si vous appuyez sur le bouton de mise en marche bleu, le médicament ne sera injecté que si le dispositif de sécurité jaune est enfoncé dans l'auto-injecteur.

Puis-je déplacer l'auto-injecteur sur la peau pendant que je choisis un point d'injection?

Il n'y a pas de mal à déplacer l'auto-injecteur sur le point d'injection tant que vous **n'**appuyez **pas** sur le bouton de mise en marche bleu. Par contre, si vous appuyez sur le bouton bleu et que le dispositif de sécurité jaune s'enfonce dans l'auto-injecteur, l'injection débutera.

Puis-je relâcher le bouton de mise en marche bleu après le début de l'injection?

Vous pouvez relâcher le bouton de mise en marche bleu, mais vous devez continuer à maintenir l'auto-injecteur fermement appuyé sur la peau durant l'injection.

Le bouton de mise en marche bleu va-t-il remonter quand j'enlèverai mon pouce?

Il se peut que le bouton de mise en marche bleu ne revienne pas à sa position initiale lorsque vous le relâchez après avoir appuyé dessus pendant l'injection. Cela est normal.

Que dois-je faire si je n'entends pas un déclic après avoir appuyé l'auto-injecteur contre ma peau durant 10 secondes?

Si vous n'avez pas entendu de déclic, examinez la fenêtre; si elle est jaune, le médicament a bel et bien été complètement injecté.

Qui dois-je contacter si j'ai besoin d'aide avec l'auto-injecteur ou l'injection?

Si vous avez des questions sur l'auto-injecteur ou sa conservation, ou encore sur l'injection, composez le 1-866-502-6436 pour obtenir de l'aide.

Dose habituelle :

<u>Adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante :</u>

- La posologie recommandée est de 40 mg toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

<u>Patient âgé de 2 ans et plus atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :</u>

- Enfants pesant de 10 kg à moins de 30 kg : La dose recommandée d'AMGEVITA est de 20 mg toutes les 2 semaines.
- Enfants pesant 30 kg ou plus : La dose recommandée d'AMGEVITA est de 40 mg toutes les 2 semaines.

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les patients qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

Adulte atteint de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (en 4 injections le même jour ou en 2 injections par jour, 2 jours de suite), puis de 80 mg à la semaine 2.

- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4.

Enfant âgé de 13 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus et atteint de la maladie de Crohn :

- La posologie recommandée est de 160 mg à la semaine 0 (en 4 injections de 40 mg le même jour ou en 2 injections de 40 mg par jour, 2 jours de suite), puis de 80 mg à la semaine 2 (en 2 injections de 40 mg). À compter de la semaine 4, votre enfant recevra le traitement d'entretien de 20 mg toutes les 2 semaines. Selon la réponse de votre enfant, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les 2 semaines (en une seule injection de 40 mg).

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

Enfant âgé de 5 à 17 ans et atteint de colite ulcéreuse :

- Enfants pesant moins de 40 kg : La posologie pour le traitement d'induction est de 80 mg à la semaine 0 puis de 40 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines ou de 20 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

- Enfants pesant 40 kg ou plus : La posologie pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 puis de 80 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 80 mg toutes les 2 semaines ou de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

Adulte atteint d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 160 mg (la dose peut être administrée à raison de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour, 2 jours de suite), et une dose de 80 mg 2 semaines plus tard (administrée en 2 injections de 40 mg le même jour).

- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les semaines à partir de 4 semaines après la dose initiale.

Adolescent âgé de 12 à 17 ans, pesant 30 kg ou plus et atteint d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 80 mg administrée par injection sous-cutanée, suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine qui suit l'administration de la dose initiale. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les semaines.

Adulte atteint de psoriasis ou d'uvéite :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 80 mg, suivie d'une dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine qui suit l'administration de la dose initiale.

Enfant âgé de 2 ans et plus atteint d'uvéite :

- Enfants pesant moins de 30 kg : La dose habituelle est de 20 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 40 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 20 mg si votre enfant est âgé de plus de 6 ans.

- Enfants pesant 30 kg ou plus : La dose habituelle est de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 80 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 40 mg.

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg d'AMGEVITA.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AMGEVITA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison de votre région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une injection pour vous ou pour votre enfant, injectez la dose d'AMGEVITA dès que vous vous rendez compte de l'oubli. Injectez ensuite la dose suivante conformément à l'horaire d'injection prévu.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'AMGEVITA :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez présenter lorsque vous prenez AMGEVITA. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Consultez également la section **Mises en garde et précautions**.

Si vous remarquez un des effets suivants, informez-en votre médecin immédiatement :

- éruption cutanée grave, urticaire ou autre signe de réaction allergique;
- enflure du visage, des mains ou des pieds;
- difficulté à respirer ou à avaler;
- gain de poids soudain (peut indiquer l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque);
- ecchymoses ou saignements qui se produisent très facilement, teint très pâle (peuvent indiquer un trouble sanguin, comme un faible nombre de globules rouges [anémie] ou un faible nombre de plaquettes).

Si vous remarquez un des effets suivants, informez-en votre médecin dès que possible :

- signes d'infection (p. ex., fièvre, malaise, plaie, trouble dentaire ou sensation de brûlure en urinant);
- sensation de faiblesse ou fatigue;
- toux;
- picotements;
- engourdissements;
- vision double;
- faiblesse dans les bras ou les jambes;
- douleur, enflure ou rougeur aux bras ou aux jambes;
- bosse ou plaie ouverte qui ne guérit pas;
- plaques rouges et squameuses (écailleuses) ou bosses remplies de pus : cela peut indiquer l'apparition ou l'aggravation de l'hidradénite suppurée, l'apparition ou l'aggravation du psoriasis ou une infection de la peau;
- alopécie (perte de cheveux);
- changement de la couleur de la peau;
- changement de la couleur de l'urine (urine foncée ou rouge);
- détérioration de l'apparence d'une cicatrice;
- sueurs nocturnes;
- perte de poids;
- douleur à l'abdomen ou à la poitrine.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Réaction au point d'injection		√	
Fréquent			
Toux et symptômes du rhume, y compris mal de gorge		√	
Mal de tête	√		
Éruption cutanée		√	
Nausées		√	
Pneumonie		√	√
Fièvre		√	
Douleur à l'abdomen	√		
Peu fréquent			
Tuberculose		√	√
Autre infection grave		√	√
Trouble neurologique		√	√
Appendicite		√	√
Caillot sanguin : douleur à l'abdomen, à la poitrine, à la jambe ou au bras accompagnée de rougeur et d'enflure		√	√
Infection de la vessie (douleur en urinant)		√	√
Hépatite (jaunisse [coloration jaune de la peau, urine foncée], douleur à l'abdomen, fatigue)		√	√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

N'utilisez pas le produit après la date de péremption inscrite sur l'étiquette et l'emballage après les lettres EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois inscrit.

Conservez le produit au réfrigérateur à une température comprise entre 2 ºC et 8 ºC. Ne le congelez pas.

Conservez le produit dans la boîte d'origine pour le protéger de la lumière.

Il est possible de conserver un seul auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD] AMGEVITA à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant une période ne dépassant pas 14 jours. L'auto-injecteur prérempli SureClick[MD] doit être protégé de la lumière et être jeté s'il n'a pas été utilisé avant la fin de la période de 14 jours.

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

Pour en savoir plus sur AMGEVITA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada, dans la base de données sur les produits pharmaceutiques (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), et sur le site Web du fabricant (www.amgen.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-502-6436.

Le présent feuillet a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Date d'approbation : 25 août 2026

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAMGEVITAMD

Se prononce *am-je-vi-ta*

adalimumab injection

Seringue préremplie à usage unique (100 mg/mL)

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra AMGEVITA. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'AMGEVITA, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Si votre enfant prend AMGEVITA, l'ensemble de l'information contenue dans les Renseignements destinés aux patient·e·s s'applique à lui. En tant que personne qui s'occupe de l'enfant, veuillez lire ces renseignements avant qu'il commence à prendre AMGEVITA. Parlez au professionnel de la santé de votre enfant si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur la maladie ou le traitement.

AMGEVITA est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence Humira®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Il est nécessaire de dépister la tuberculose évolutive ou non évolutive par test cutané à la tuberculine avant, pendant et après le traitement par AMGEVITA.

L'emploi de tout médicament peut causer des effets secondaires. Comme tous les médicaments qui agissent sur le système immunitaire, AMGEVITA peut causer des effets secondaires graves, entre autres :

- **Réaction allergique :** Si vous avez une éruption cutanée grave, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement par AMGEVITA, appelez votre médecin immédiatement.
- **Lymphome T hépatosplénique :** De très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et grave qui est souvent mortel, ont été signalés chez des patients qui ont reçu de l'adalimumab; la majorité d'entre eux étaient des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin. La plupart de ces patients avaient également reçu d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn. Le lien entre le lymphome T hépatosplénique et l'adalimumab n'est pas clair.

- **Autres cancers :** Dans de très rares cas, certains types de cancer sont apparus chez des patients qui prenaient de l'adalimumab ou un autre inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (aussi appelé anti-TNF). Certains patients ayant reçu de l'adalimumab ont présenté des cancers appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Si vous avez une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas, informez-en votre médecin. Le risque de lymphome (un cancer du système lymphatique) peut être plus important que la moyenne chez les personnes gravement atteintes de polyarthrite rhumatoïde qui ont cette maladie depuis longtemps. Si vous prenez AMGEVITA ou un autre anti-TNF, il se peut que le risque de cancer augmente. Des cas de lymphome et d'autres cancers, notamment des cancers inhabituels, ont été signalés chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes ayant reçu un anti-TNF, y compris l'adalimumab; ces cancers ont parfois entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui reçoivent un anti-TNF, le risque de lymphome ou d'autres cancers peut augmenter.
- **Symptômes pseudolupiques :** Certains patients ont eu des symptômes qui rappellent le lupus, mais ces symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement. Si vous éprouvez une douleur à la poitrine qui ne disparaît pas, êtes essoufflé ou avez des douleurs articulaires ou encore une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil, appelez votre médecin immédiatement. Il se peut que le médecin décide d'interrompre le traitement.
- **Maladies du système nerveux :** Dans de rares cas, des troubles touchant le système nerveux sont survenus chez des patients qui prenaient de l'adalimumab ou un autre anti-TNF. Les signes possibles d'une atteinte du système nerveux comprennent les engourdissements ou les picotements, les problèmes visuels, une sensation de faiblesse dans les jambes et les étourdissements.
- **Infections graves :** Dans de rares cas, des patients qui prenaient de l'adalimumab ou un autre anti-TNF ont eu des infections graves qui ont mis la vie de certains d'entre eux en danger. Ces infections comprenaient la tuberculose, des infections causées par une bactérie ou un champignon ainsi que des infections bactériennes qui se sont répandues partout dans l'organisme (sepsie). Ces dernières étaient causées, entre autres, par la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui apparaît habituellement après avoir mangé des aliments contaminés par une bactérie appelée *Listeria*) et dans de très rares cas, par une rechute de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- **Troubles sanguins :** Une diminution du nombre de cellules sanguines (comme les globules rouges [anémie] ou les plaquettes) a été constatée chez certains patients qui ont reçu un anti-TNF. Si vous présentez des symptômes tels qu'une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (des « bleus »), vous devez communiquer avec votre médecin sans tarder.

À quoi sert AMGEVITA :

Le traitement par AMGEVITA doit être amorcé et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique (RP), de la spondylarthrite ankylosante (SA), de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant, de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant, de l'hidradénite suppurée chez l'adulte et chez l'adolescent, du psoriasis ou de l'uvéite chez l'adulte et chez l'enfant, et qui connaît les profils d'efficacité et d'innocuité d'AMGEVITA.

AMGEVITA est un médicament qui est utilisé pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations;
- les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire;
- les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations et à la peau;
- les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante, une forme d'arthrite;
- les adultes atteints de la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire qui s'attaque au tube digestif;
- les enfants âgés de 13 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus et atteints d'une forme grave de la maladie de Crohn ou atteints de la maladie de Crohn et n'ayant pas répondu aux autres traitements habituels;
- les adultes atteints de colite ulcéreuse, une maladie inflammatoire de l'intestin (côlon);
- les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu à un traitement antibiotique. L'hidradénite suppurée est une maladie inflammatoire de la peau chronique, douloureuse et évolutive qui provoque l'apparition de nodules, d'abcès, de sinus (trajets fistuleux) et de fistules sous les seins, aux aisselles, sur les fesses et dans l'aine;
- les adultes atteints de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Votre médecin vous a prescrit AMGEVITA pour atténuer les signes et les symptômes de votre psoriasis en plaques;
- les adultes atteints d'uvéite, une maladie inflammatoire de l'œil;
- les enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'uvéite non infectieuse chronique et présentant une inflammation de la partie avant de l'œil;
- les enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéite peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant qu'on leur prescrive AMGEVITA. Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas de façon satisfaisante à ces médicaments, vous pourrez recevoir AMGEVITA pour réduire les signes et les symptômes de la maladie.

Comment fonctionne AMGEVITA :

AMGEVITA est un anticorps monoclonal entièrement humain fabriqué à partir de cellules en culture. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent d'autres protéines uniques et qui s'y lient. AMGEVITA se lie à une protéine particulière, le TNF-alpha (ou facteur de nécrose tumorale alpha), dont le taux est trop élevé chez les patients atteints de maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, le psoriasis et l'hidradénite suppurée. Le TNF-alpha excédentaire peut s'attaquer aux tissus sains de l'organisme et causer de l'inflammation, surtout dans les os, le cartilage, les articulations et le tube digestif. En se liant au TNF-alpha, AMGEVITA réduit l'inflammation associée à ces maladies.

AMGEVITA aide à atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du rhumatisme psoriasique (comme la douleur et l'enflure articulaires); il peut vous aider à effectuer les activités quotidiennes (p. ex., s'habiller, marcher et monter un escalier) et aider à empêcher les dommages aux os et aux articulations de s'étendre davantage. En outre, AMGEVITA contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleur au dos et raideur matinale), de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant ou de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant (douleur abdominale et diarrhée). AMGEVITA peut favoriser une croissance normale durant l'enfance et un développement normal à la puberté, en plus d'améliorer la qualité de vie des enfants atteints de la maladie de Crohn (notamment l'image de soi, les capacités fonctionnelles, les aptitudes sociales et la santé émotionnelle). AMGEVITA peut également aider à améliorer la productivité au travail et le déroulement des activités des personnes responsables d'enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse.

AMGEVITA est également utilisé pour traiter les lésions inflammatoires (nodules et abcès) chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée.

De plus, AMGEVITA contribue à atténuer les signes et les symptômes du psoriasis (comme la douleur, les démangeaisons et les plaques squameuses sur la peau).

AMGEVITA aide à maîtriser l'uvéite en réduisant le risque d'inflammation et de perte de la vue chez les adultes et les enfants.

Toutefois, AMGEVITA peut aussi réduire la capacité de l'organisme à combattre les infections. Le fait de prendre AMGEVITA peut vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections déjà existantes.

Les ingrédients d'AMGEVITA sont :

Ingrédient médicinal : adalimumab.

Ingrédients non médicinaux (50 mg/mL) : acide acétique glacial, eau pour injection, hydroxyde de sodium, polysorbate 80 et saccharose.

Ingrédients non médicinaux (100 mg/mL) : acide L-lactique, eau pour injection, hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, polysorbate 80 et saccharose.

AMGEVITA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

AMGEVITA se présente sous les formes précisées ci-dessous*. Le médecin prescrira celle qui convient le mieux à votre situation.

- Seringue préremplie à usage unique contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (50 mg/mL) ou 20 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution (50 mg/mL).
- Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD] contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (50 mg/mL).

* Toutes les formes pharmaceutiques ne sont pas nécessairement offertes au Canada.

- Seringue préremplie à usage unique contenant 20 mg d'adalimumab dans 0,2 mL de solution (100 mg/mL), 40 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution (100 mg/mL) ou 80 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (100 mg/mL).
- Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD] contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution (100 mg/mL) ou 80 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (100 mg/mL).

N'utilisez pas AMGEVITA dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit (voir la section **Les ingrédients d'AMGEVITA sont :**).
- Vous avez une infection grave telle que la tuberculose, une infection causée par une bactérie ou un champignon, ou encore une infection bactérienne qui s'est répandue dans tout l'organisme (sepsie).
- Vous présentez une insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AMGEVITA afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez eu ou avez maintenant une infection, peu importe le type, y compris les infections qui ne touchent qu'une partie du corps (p. ex., une coupure ou une plaie ouverte) ou celles qui touchent tout le corps (comme la grippe). Le fait d'avoir une infection peut vous exposer au risque d'effets secondaires graves pendant le traitement par AMGEVITA. Dans le doute, parlez-en à votre médecin;

- vous avez des antécédents d'infections à répétition ou d'une autre maladie qui peuvent vous rendre plus vulnérable aux infections, y compris aux infections fongiques (à champignon);

- vous présentez des antécédents de tuberculose ou avez été en contact étroit avec une personne tuberculeuse. Si des symptômes de tuberculose apparaissent (toux sèche qui ne s'en va pas, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin immédiatement. Le médecin devra faire un examen physique et un test cutané;

- vous avez déjà habité ou voyagé dans des régions où il y a un risque plus élevé de certaines infections comme la tuberculose, l'histoplasmose, la coccidioïdomycose, la blastomycose ou les infections parasitaires. Ces infections sont causées par une bactérie ou un champignon qui peuvent s'attaquer aux poumons ou à d'autres parties du corps. Si vous prenez AMGEVITA, ces infections peuvent devenir actives ou s'aggraver. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà habité ou voyagé dans des régions où ces infections sont courantes, demandez-le à votre médecin;

- vous avez déjà eu une lésion au foie ou une infection par le virus de l'hépatite B ou vous êtes à risque de contracter une infection par ce virus. Les signes et les symptômes sont, entre autres : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleur articulaire, fièvre, urine brun foncé, vomissements et douleur abdominale. Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin. Ces symptômes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par AMGEVITA;

- vous avez des engourdissements ou des picotements ou avez déjà présenté une maladie du système nerveux comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré;
- vous présentez ou avez déjà présenté une insuffisance cardiaque;
- vous devez subir une intervention chirurgicale importante ou des interventions dentaires;
- vous devez recevoir un vaccin contre une maladie quelconque. Avant d'entreprendre le traitement par AMGEVITA, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants atteints de la maladie de Crohn, conformément aux lignes directrices en vigueur;
- vous prenez d'autres médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, le psoriasis ou une autre maladie. Vous pouvez prendre d'autres médicaments s'ils vous ont été prescrits par votre médecin, ou encore si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant le traitement par AMGEVITA. Vous devez informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez (p. ex., médicament contre l'hypertension) avant de commencer à prendre AMGEVITA;
- vous prenez d'autres médicaments contre la maladie de Crohn ou un autre trouble de santé. Vous pouvez prendre d'autres médicaments s'ils vous ont été prescrits par le médecin, ou si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant le traitement par AMGEVITA. Il est important d'informer le médecin de tout autre médicament que vous prenez pour d'autres troubles de santé avant de commencer à prendre AMGEVITA;
- vous prenez des médicaments en vente libre (vendus sans ordonnance), des produits à base de plantes médicinales et des suppléments de vitamines et de minéraux;
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde :

Si vous avez reçu AMGEVITA durant une grossesse, le risque d'infection chez le nourrisson pourrait être accru pendant une période d'environ 5 mois suivant la dernière dose d'AMGEVITA administrée pendant la grossesse. Il est important d'informer le médecin du nourrisson ou tout autre professionnel de la santé du fait que vous avez pris AMGEVITA pendant la grossesse afin qu'il soit possible de déterminer quand le nourrisson pourra recevoir un vaccin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec AMGEVITA :

Vous ne devez pas prendre AMGEVITA avec :

- d'autres anti-TNF, comme Enbrel[MD], Remicade®, Cimzia® et Simponi®;
- l'abatacept (Orencia[MD]);

- l'anakinra (Kineret®).

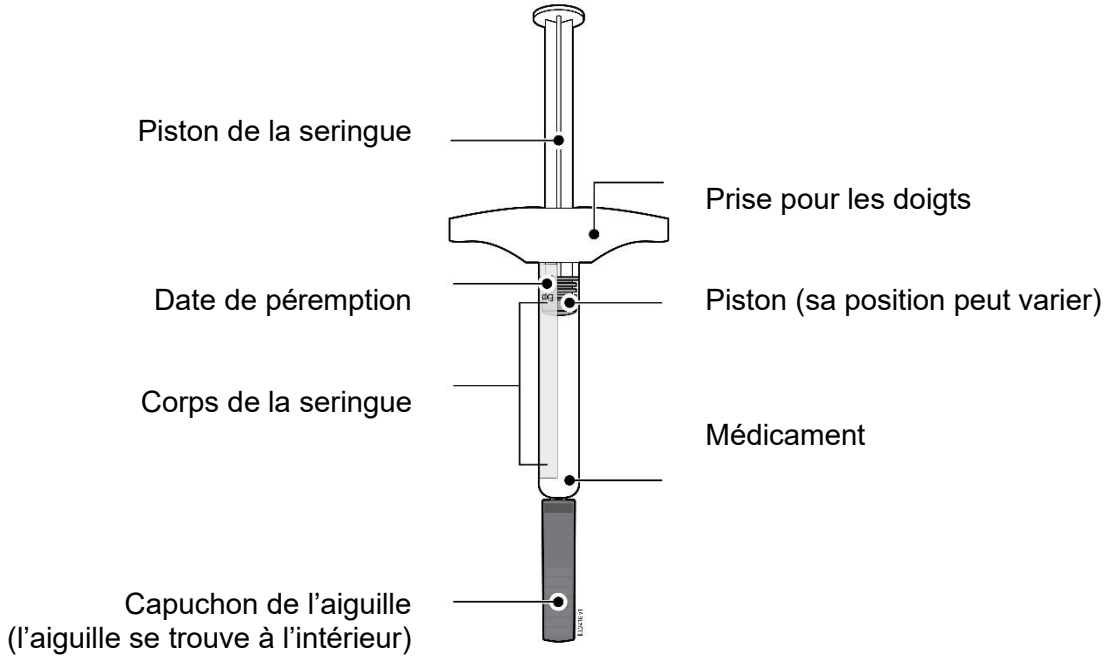
Si vous avez des questions à ce sujet, posez-les à votre médecin.

Comment utiliser AMGEVITA au moyen de la seringue préremplie à usage unique :

AMGEVITA est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Seringue préremplie à usage unique AMGEVITA

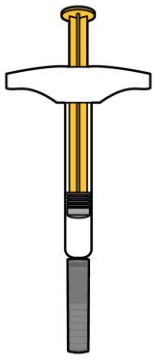
Se familiariser avec la seringue préremplie AMGEVITA



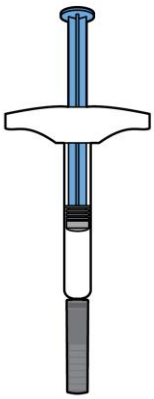
1. Lire les renseignements importants ci-dessous avant d'effectuer l'injection d'AMGEVITA.

Posologie :

- AMGEVITA se présente en trois doses : 20 mg/0,2 mL, 40 mg/0,4 mL et 80 mg/0,8 mL. Vérifiez votre ordonnance pour vous assurer que vous avez la bonne dose.
- La couleur et l'aspect de la seringue préremplie peuvent varier selon la dose. La quantité de médicament contenu dans la seringue variera aussi selon la dose.
- Par exemple, il est normal que la seringue de 20 mg/0,2 mL contienne une petite quantité de médicament et que la seringue de 80 mg/0,8 mL en contienne une grande quantité. Consultez l'illustration ci-dessous pour savoir à quoi devrait ressembler votre dose dans la seringue.



20 mg/0,2 mL



40 mg/0,4 mL

80 mg/0,8 mL

* Toutes les formes pharmaceutiques ne sont pas nécessairement offertes au Canada.

- Il est important de ne pas tenter d'effectuer l'injection avant d'avoir entièrement lu et compris les présentes directives d'utilisation.
- **N'**utilisez **pas** la seringue si son emballage est endommagé ou que le sceau est brisé.
- **N'**utilisez **pas** la seringue après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.
- **N'**agitez **pas** la seringue.
- **Ne** retirez **pas** le capuchon de l'aiguille fixé à la seringue avant d'être prêt à faire l'injection.
- **N'**utilisez **pas** la seringue si elle a été congelée.
- **N'**utilisez **pas** la seringue si elle a été échappée sur une surface dure. Une partie de la seringue pourrait être brisée même si vous ne voyez pas de fêlure. Utilisez une nouvelle seringue et téléphonez au 1-866-502-6436.
- La seringue ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.
- Pour obtenir de plus amples renseignements ou de l'aide, composez le 1-866-502-6436.

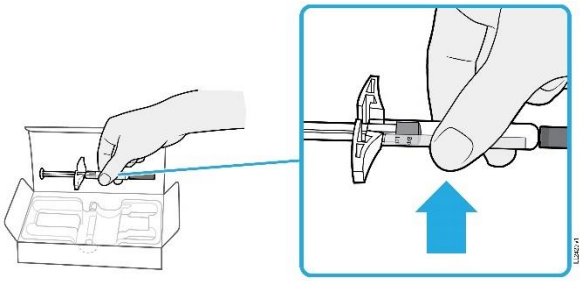
2. Comment conserver AMGEVITA et se préparer à l'injection

2a. Conservez la seringue au réfrigérateur dans son emballage jusqu'à son utilisation.

- Conservez la seringue au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F).
- Conservez la seringue dans son emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière et des bris physiques.
- **Ne** congelez **pas** la seringue.
- **Ne** conservez **pas** la seringue dans des conditions de chaleur ou de froid extrêmes, par exemple, dans le compartiment à gants ou le coffre de votre véhicule.

Important : Conservez la seringue et tous les autres médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

2b. Saisissez le corps de la seringue pour retirer cette dernière de l'emballage.



- **Ne** prenez **pas** la seringue par la prise pour les doigts, le piston ou le capuchon de l'aiguille.
- Retirez le nombre de seringues dont vous avez besoin pour effectuer l'injection.
- Replacez les seringues restantes au réfrigérateur.

2c. Attendez 15 à 30 minutes pour que la seringue atteigne la température ambiante.

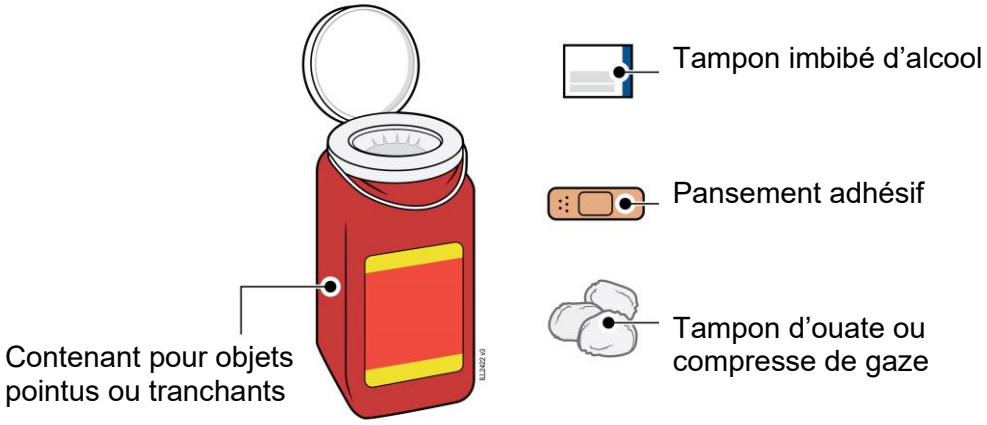
- Laissez la seringue se réchauffer naturellement.
- **N'**essayez **pas** de réchauffer la seringue avec de l'eau chaude, un four à micro-ondes ou les rayons directs du soleil.
- **N'**agitez **pas** la seringue.
- Le fait d'utiliser la seringue à la température ambiante permet de rendre l'injection plus facile à tolérer.

2d. Au besoin, vous pouvez conserver AMGEVITA à la température ambiante pendant une période ne dépassant pas 14 jours.

- En voyage, par exemple, vous pouvez conserver AMGEVITA à la température ambiante.
  - Conservez le médicament à une température ambiante comprise entre 20 °C et 25 °C (68 °F et 77 °F).
  - **Ne** le remettez **pas** au réfrigérateur.
  - Notez la date à laquelle vous l'avez retiré du réfrigérateur et utilisez-le dans les **14** jours qui suivent.

Important : La seringue conservée à la température ambiante doit être jetée dans un contenant pour objets pointus ou tranchants si elle n'a pas été utilisée dans les **14** jours.

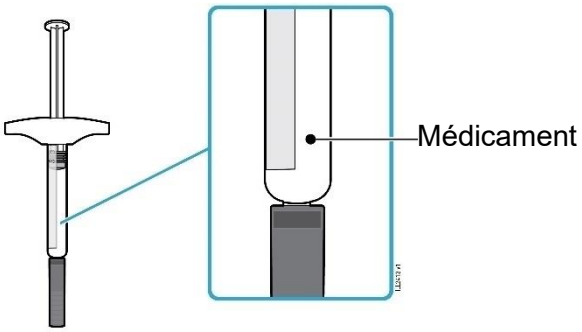
2e. Avant l'injection, rassemblez les articles suivants sur une surface plane, propre et bien éclairée :



- Seringue AMGEVITA (à la température ambiante)
- Contenant pour objets pointus ou tranchants (voir la section **Mettre AMGEVITA au rebut** et **examiner le point d'injection**)
- Tampon imbibé d'alcool
- Pansement adhésif
- Tampon d'ouate ou compresse de gaze

3. Se préparer à l'injection

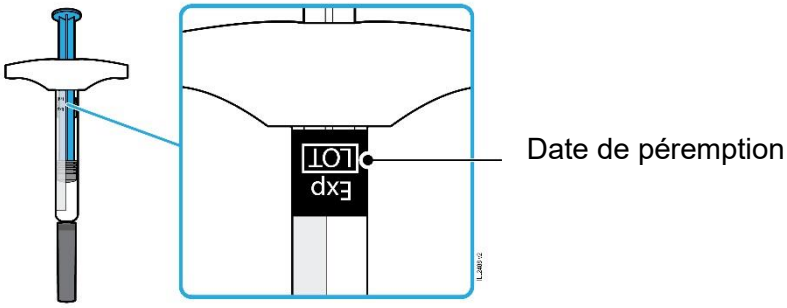
3a. Examinez le médicament. Il doit être limpide et incolore à jaunâtre.



- Il est normal de constater la présence de bulles d'air dans la seringue.
- **N**'utilisez **pas** AMGEVITA si le médicament est trouble, qu'il a changé de couleur ou qu'il contient des flocons ou des particules.

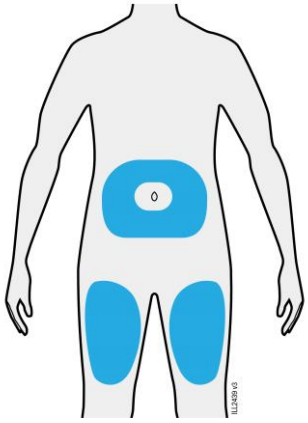
Important : Si le médicament est trouble, qu'il a changé de couleur ou qu'il contient des flocons ou des particules, si la seringue est endommagée ou si la date de péremption est dépassée, téléphonez au 1-866-502-6436.

3b. Vérifiez la date de péremption (Exp.) et examinez la seringue pour vous assurer qu'elle n'est pas endommagée.



- **N**'utilisez **pas** la seringue si la date de péremption est passée.
- **N**'utilisez **pas** la seringue si :
  - Le capuchon de l'aiguille a été retiré ou n'est pas fixé solidement.
  - N'importe quelle partie de la seringue semble fêlée ou brisée.
  - Elle a été échappée sur une surface dure.
- Assurez-vous d'avoir le bon médicament et la bonne dose.

3c. Effectuez l'injection dans l'un des endroits suivants.



- Effectuez l'injection dans l'avant de la cuisse ou dans le ventre (abdomen), sauf dans un rayon de 5 centimètres (2 pouces) autour du nombril.
- Choisissez un endroit différent à chaque injection.

Important : Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures ou ceux où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'une ecchymose (un « bleu »).

3d. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.

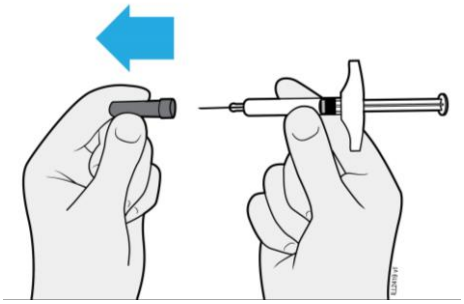
3e. Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.

- Laissez sécher la peau.
- **Ne** retouchez **pas** au point d'injection avant de faire l'injection.

4. Injecter AMGEVITA

Important : Ne retirez le capuchon de l'aiguille que lorsque vous serez en mesure de faire l'injection immédiatement (dans les 5 minutes), parce que le médicament pourrait sécher. **Ne** remettez **pas** le capuchon de l'aiguille sur la seringue.

4a. Tenez le corps de la seringue et retirez le capuchon de l'aiguille en tirant dessus en ligne droite.

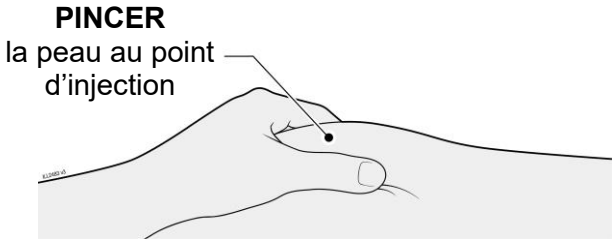


- **Ne** tordez **pas** et **ne** pliez **pas** le capuchon de l'aiguille.
- **Ne** remettez **jamais** le capuchon de l'aiguille sur la seringue. Cela pourrait endommager l'aiguille.
- Une fois que vous avez retiré le capuchon de l'aiguille, assurez-vous que **rien** ne touche l'aiguille.
- Une fois le capuchon de l'aiguille retiré, **ne** posez **pas** la seringue sur quelque surface que ce soit.
- **N'**essayez **pas** de faire sortir les bulles d'air de la seringue. La présence de bulles d'air est normale.
- Il pourrait y avoir une goutte de médicament au bout de l'aiguille; cela est normal.

Important : Ne remettez jamais le capuchon de l'aiguille sur la seringue pour éviter toute piqûre accidentelle.

4b. Jetez le capuchon de l'aiguille dans le contenant pour objets pointus ou tranchants.

4c. Pincez la peau au point d'injection avant d'effectuer l'injection.

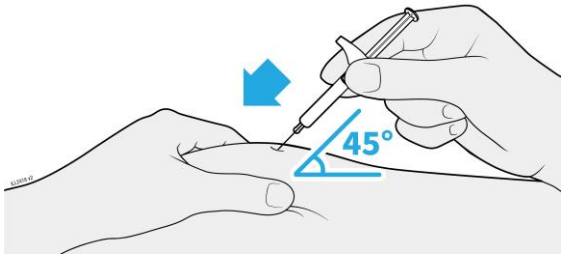


- Pincez la peau entre le pouce et l'index pour créer un repli pour effectuer l'injection.
- Si possible, ce repli devrait faire environ 5 centimètres (2 pouces) de large.

Important : Gardez la peau pincée pendant toute l'injection.

4d. Enfoncez l'aiguille dans le repli de peau à un angle de 45 degrés.

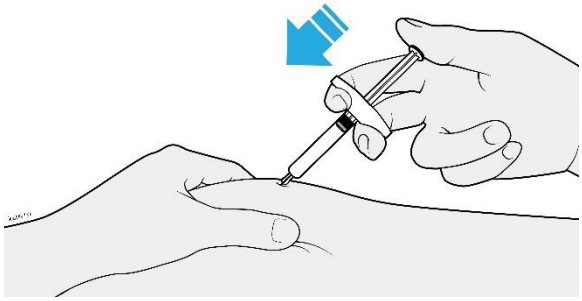
ENFONCER



- Pendant l'insertion de l'aiguille, **ne** placez **pas** vos doigts sur le piston de la seringue, car cela pourrait entraîner la perte d'une partie du médicament.

4e. Pour injecter le médicament, enfoncez lentement et complètement le piston jusqu'à ce qu'il atteigne le bas de la seringue.

INJECTER

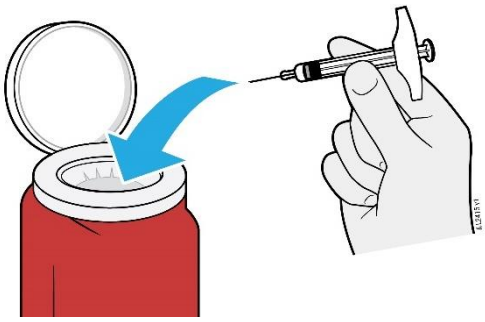


- **Ne** tirez **jamais** sur le piston.
- **Ne** retirez **pas** la seringue avant que tout le médicament ait été injecté.

5. Mettre AMGEVITA au rebut et examiner le point d'injection

Important : Ne remettez jamais le capuchon de l'aiguille.

5a. Juste après l'injection, placez la seringue utilisée dans le contenant pour objets pointus ou tranchants.



Important : Ne jetez pas la seringue dans les ordures ménagères.

- **Ne** réutilisez **pas** la seringue.

- Juste après l'injection, placez la seringue utilisée dans un contenant pour objets pointus ou tranchants. **Ne** jetez **pas** la seringue dans les ordures ménagères.
- Parlez à votre professionnel de la santé pour connaître la bonne façon de vous en défaire. Il pourrait y avoir des exigences locales à cet égard.
- **Ne** recyclez **pas** la seringue ou le contenant pour objets pointus ou tranchants, et ne les jetez pas dans les ordures ménagères.

5b. Examinez le point d'injection.

- **Ne** frottez **pas** le point d'injection.
- S'il y a du sang, pressez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif au besoin.

Dose habituelle :

Adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante :

- La posologie recommandée est de 40 mg toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

Patient âgé de 2 ans et plus atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

- Enfants pesant de 10 kg à moins de 30 kg : La dose recommandée d'AMGEVITA est de 20 mg toutes les 2 semaines.

- Enfants pesant 30 kg ou plus : La dose recommandée d'AMGEVITA est de 40 mg toutes les 2 semaines.

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les patients qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

Adulte atteint de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (en 4 injections le même jour ou en 2 injections par jour, 2 jours de suite), puis de 80 mg à la semaine 2.

- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4.

Enfant âgé de 5 à 17 ans et atteint de colite ulcéreuse :

- Enfants pesant moins de 40 kg : La posologie pour le traitement d'induction est de 80 mg à la semaine 0 puis de 40 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines ou de 20 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

- Enfants pesant 40 kg ou plus : La posologie pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 puis de 80 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 80 mg toutes les 2 semaines ou de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

Enfant âgé de 13 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus et atteint de la maladie de Crohn :

- La posologie recommandée est de 160 mg à la semaine 0 (en 4 injections de 40 mg le même jour ou en 2 injections de 40 mg par jour, 2 jours de suite), puis de 80 mg à la semaine 2 (en 2 injections de 40 mg). À compter de la semaine 4, votre enfant recevra le traitement d'entretien de 20 mg toutes les 2 semaines. Selon la réponse de votre enfant, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les 2 semaines (en une seule injection de 40 mg).

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

Adulte atteint d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 160 mg (la dose peut être administrée à raison de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour, 2 jours de suite) et une dose de 80 mg 2 semaines plus tard (administrée en 2 injections de 40 mg le même jour).

- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les semaines à partir de 4 semaines après la dose initiale.

Adolescent âgé de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus et atteint d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 80 mg administrée par injection sous-cutanée, suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine qui suit l'administration de la dose initiale. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les semaines.

Adulte atteint de psoriasis ou d'uvéite :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 80 mg, suivie d'une dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine qui suit l'administration de la dose initiale.

Enfant âgé de 2 ans et plus atteint d'uvéite :

- Enfants pesant moins de 30 kg : La dose habituelle est de 20 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 40 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 20 mg si votre enfant est âgé de plus de 6 ans.

- Enfants pesant 30 kg ou plus : La dose habituelle est de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 80 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 40 mg.

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg d'AMGEVITA.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AMGEVITA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison de votre région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une injection pour vous ou pour votre enfant, injectez la dose d'AMGEVITA dès que vous vous rendez compte de l'oubli. Injectez ensuite la dose suivante conformément à l'horaire d'injection prévu.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'AMGEVITA :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez présenter lorsque vous prenez AMGEVITA. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'emploi d'AMGEVITA peut entraîner des effets secondaires. La plupart de ces effets secondaires sont légers ou modérés. Toutefois, certains de ces effets peuvent être graves et exiger un traitement.

Si vous remarquez un des effets suivants, informez-en votre médecin immédiatement :

- éruption cutanée grave, urticaire ou autre signe de réaction allergique;
- enflure du visage, des mains ou des pieds;
- difficulté à respirer ou à avaler;
- gain de poids soudain (peut indiquer l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque);
- ecchymoses ou saignements qui se produisent très facilement, teint très pâle (peuvent indiquer un trouble sanguin, comme un faible nombre de globules rouges [anémie] ou un faible nombre de plaquettes).

Si vous remarquez un des effets suivants, informez-en votre médecin dès que possible :

- signes d'infection (p. ex., fièvre, malaise, plaie, trouble dentaire ou sensation de brûlure en urinant);
- sensation de faiblesse ou fatigue;
- toux;
- picotements;
- engourdissements;
- vision double;
- faiblesse dans les bras ou les jambes;
- douleur, enflure ou rougeur aux bras ou aux jambes;
- bosse ou plaie ouverte qui ne guérit pas;

- plaques rouges et squameuses (écailleuses) ou bosses remplies de pus : cela peut indiquer l'apparition ou l'aggravation de l'hidradénite suppurée, l'apparition ou l'aggravation du psoriasis ou une infection de la peau;
- alopécie (perte de cheveux);
- changement de la couleur de la peau;
- changement de la couleur de l'urine (urine foncée ou rouge);
- détérioration de l'apparence d'une cicatrice;
- sueurs nocturnes;
- perte de poids;
- douleur à l'abdomen ou à la poitrine.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Réaction au point d'injection		√	
Fréquent			
Toux et symptômes du rhume, y compris mal de gorge		√	
Mal de tête	√		
Éruption cutanée		√	
Nausées		√	
Pneumonie		√	√
Fièvre		√	
Douleur à l'abdomen	√		
Peu fréquent			
Tuberculose		√	√
Autre infection grave		√	√
Trouble neurologique		√	√
Appendicite		√	√
Caillot sanguin : douleur à l'abdomen, à la poitrine, à la jambe ou au bras accompagnée de rougeur et d'enflure		√	√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Infection de la vessie (douleur en urinant)		√	√
Hépatite (jaunisse [coloration jaune de la peau, urine foncée], douleur à l'abdomen, fatigue)		√	√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

N'utilisez pas le produit après la date de péremption inscrite sur l'étiquette et l'emballage après les lettres EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois inscrit.

Conservez le produit au réfrigérateur à une température comprise entre 2 ºC et 8 ºC. Ne le congelez pas.

Conservez le produit dans la boîte d'origine pour le protéger de la lumière.

Il est possible de conserver une seule seringue préremplie AMGEVITA à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant une période ne dépassant pas 14 jours. La seringue préremplie doit être protégée de la lumière et être jetée si elle n'a pas été utilisée avant la fin de la période de 14 jours.

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

Pour en savoir plus sur AMGEVITA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada, dans la base de données sur les produits pharmaceutiques (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), et sur le site Web du fabricant (www.amgen.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-502-6436.

Le présent feuillet a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Date d'approbation : 25 août 2026

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAMGEVITAMD

Se prononce *am-je-vi-ta*

adalimumab injection

Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClickMD (100 mg/mL)

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra AMGEVITA. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'AMGEVITA, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Si votre enfant prend AMGEVITA, l'ensemble de l'information contenue dans les Renseignements destinés aux patient·e·s s'applique à lui. En tant que personne qui s'occupe de l'enfant, veuillez lire ces renseignements avant qu'il commence à prendre AMGEVITA. Parlez au professionnel de la santé de votre enfant si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur la maladie ou le traitement.

AMGEVITA est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence Humira®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Il est nécessaire de dépister la tuberculose évolutive ou non évolutive par test cutané à la tuberculine avant, pendant et après le traitement par AMGEVITA.

L'emploi de tout médicament peut causer des effets secondaires. Comme tous les médicaments qui agissent sur le système immunitaire, AMGEVITA peut causer des effets secondaires graves, entre autres :

- **Réaction allergique :** Si vous avez une éruption cutanée grave, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement par AMGEVITA, appelez votre médecin immédiatement.
- **Lymphome T hépatosplénique :** De très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et grave qui est souvent mortel, ont été signalés chez des patients qui ont reçu de l'adalimumab; la majorité d'entre eux étaient des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin. La plupart de ces patients avaient également reçu d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn. Le lien entre le lymphome T hépatosplénique et l'adalimumab n'est pas clair.

- **Autres cancers :** Dans de très rares cas, certains types de cancer sont apparus chez des patients qui prenaient de l'adalimumab ou un autre inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (aussi appelé anti-TNF). Certains patients ayant reçu de l'adalimumab ont présenté des cancers appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Si vous avez une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas, informez-en votre médecin. Le risque de lymphome (un cancer du système lymphatique) peut être plus important que la moyenne chez les personnes gravement atteintes de polyarthrite rhumatoïde qui ont cette maladie depuis longtemps. Si vous prenez AMGEVITA ou un autre anti-TNF, il se peut que le risque de cancer augmente. Des cas de lymphome et d'autres cancers, notamment des cancers inhabituels, ont été signalés chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes ayant reçu un anti-TNF, y compris l'adalimumab; ces cancers ont parfois entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui reçoivent un anti-TNF, le risque de lymphome ou d'autres cancers peut augmenter.
- **Symptômes pseudolupiques :** Certains patients ont eu des symptômes qui rappellent le lupus, mais ces symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement. Si vous éprouvez une douleur à la poitrine qui ne disparaît pas, êtes essoufflé ou avez des douleurs articulaires ou encore une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil, appelez votre médecin immédiatement. Il se peut que le médecin décide d'interrompre le traitement.
- **Maladies du système nerveux :** Dans de rares cas, des troubles touchant le système nerveux sont survenus chez des patients qui prenaient de l'adalimumab ou un autre anti-TNF. Les signes possibles d'une atteinte du système nerveux comprennent les engourdissements ou les picotements, les problèmes visuels, une sensation de faiblesse dans les jambes et les étourdissements.
- **Infections graves :** Dans de rares cas, des patients qui prenaient de l'adalimumab ou un autre anti-TNF ont eu des infections graves qui ont mis la vie de certains d'entre eux en danger. Ces infections comprenaient la tuberculose, des infections causées par une bactérie ou un champignon ainsi que des infections bactériennes qui se sont répandues partout dans l'organisme (sepsie). Ces dernières étaient causées, entre autres, par la tuberculose, la légionellose (une forme grave de pneumonie bactérienne), la listériose (une infection qui apparaît habituellement après avoir mangé des aliments contaminés par une bactérie appelée *Listeria*) et dans de très rares cas, par une rechute de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- **Troubles sanguins :** Une diminution du nombre de cellules sanguines (comme les globules rouges [anémie] ou les plaquettes) a été constatée chez certains patients qui ont reçu un anti-TNF. Si vous présentez des symptômes tels qu'une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (des « bleus »), vous devez communiquer avec votre médecin sans tarder.

À quoi sert AMGEVITA :

Le traitement par AMGEVITA doit être amorcé et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique (RP), de la spondylarthrite ankylosante (SA), de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant, de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant, de l'hidradénite suppurée chez l'adulte et chez l'adolescent, du psoriasis ou de l'uvéite chez l'adulte et chez l'enfant, et qui connaît les profils d'efficacité et d'innocuité d'AMGEVITA.

AMGEVITA est un médicament qui est utilisé pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations;
- les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire;
- les adultes atteints de rhumatisme psoriasique, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations et à la peau;
- les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante, une forme d'arthrite;
- les adultes atteints de la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire qui s'attaque au tube digestif;
- les enfants âgés de 13 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus et atteints d'une forme grave de la maladie de Crohn ou atteints de la maladie de Crohn et n'ayant pas répondu aux autres traitements habituels;
- les adultes atteints de colite ulcéreuse, une maladie inflammatoire de l'intestin (côlon);
- les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu à un traitement antibiotique. L'hidradénite suppurée est une maladie inflammatoire de la peau chronique, douloureuse et évolutive qui provoque l'apparition de nodules, d'abcès, de sinus (trajets fistuleux) et de fistules sous les seins, aux aisselles, sur les fesses et dans l'aine;
- les adultes atteints de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Votre médecin vous a prescrit AMGEVITA pour atténuer les signes et les symptômes de votre psoriasis en plaques;
- les adultes atteints d'uvéite, une maladie inflammatoire de l'œil;
- les enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'uvéite non infectieuse chronique et présentant une inflammation de la partie avant de l'œil;
- les enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante, d'hidradénite suppurée, de psoriasis ou d'uvéite peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant qu'on leur prescrive AMGEVITA. Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas de façon satisfaisante à ces médicaments, vous pourrez recevoir AMGEVITA pour réduire les signes et les symptômes de la maladie.

Comment fonctionne AMGEVITA :

AMGEVITA est un anticorps monoclonal entièrement humain fabriqué à partir de cellules en culture. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent d'autres protéines uniques et qui s'y lient. AMGEVITA se lie à une protéine particulière, le TNF-alpha (ou facteur de nécrose tumorale alpha), dont le taux est trop élevé chez les patients atteints de maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, le psoriasis et l'hidradénite suppurée. Le TNF-alpha excédentaire peut s'attaquer aux tissus sains de l'organisme et causer de

l'inflammation, surtout dans les os, le cartilage, les articulations et le tube digestif. En se liant au TNF-alpha, AMGEVITA réduit l'inflammation associée à ces maladies.

AMGEVITA aide à atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du rhumatisme psoriasique (comme la douleur et l'enflure articulaires); il peut vous aider à effectuer les activités quotidiennes (p. ex., s'habiller, marcher et monter un escalier) et aider à empêcher les dommages aux os et aux articulations de s'étendre davantage. En outre, AMGEVITA contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleur au dos et raideur matinale), de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant ou de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant (douleur abdominale et diarrhée). AMGEVITA peut favoriser une croissance normale durant l'enfance et un développement normal à la puberté, en plus d'améliorer la qualité de vie des enfants atteints de la maladie de Crohn (notamment l'image de soi, les capacités fonctionnelles, les aptitudes sociales et la santé émotionnelle). AMGEVITA peut également aider à améliorer la productivité au travail et le déroulement des activités des personnes responsables d'enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse.

AMGEVITA est également utilisé pour traiter les lésions inflammatoires (nodules et abcès) chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée.

De plus, AMGEVITA contribue à atténuer les signes et les symptômes du psoriasis (comme la douleur, les démangeaisons et les plaques squameuses sur la peau).

AMGEVITA aide à maîtriser l'uvéite en réduisant le risque d'inflammation et de perte de la vue chez les adultes et les enfants.

Toutefois, AMGEVITA peut aussi réduire la capacité de l'organisme à combattre les infections. Le fait de prendre AMGEVITA peut vous rendre plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections déjà existantes.

Les ingrédients d'AMGEVITA sont :

Ingrédient médicinal : adalimumab.

Ingrédients non médicinaux (50 mg/mL) : acide acétique glacial, eau pour injection, hydroxyde de sodium, polysorbate 80 et saccharose.

Ingrédients non médicinaux (100 mg/mL) : acide L-lactique, eau pour injection, hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, polysorbate 80 et saccharose.

AMGEVITA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

AMGEVITA se présente sous les formes précisées ci-dessous*. Le médecin vous prescrira celle qui convient le mieux à votre situation.

- Seringue préremplie à usage unique contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (50 mg/mL) ou 20 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution (50 mg/mL).

* Toutes les formes pharmaceutiques ne sont pas nécessairement offertes au Canada.

- Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD] contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (50 mg/mL).

- Seringue préremplie à usage unique contenant 20 mg d'adalimumab dans 0,2 mL de solution (100 mg/mL), 40 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution (100 mg/mL) ou 80 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (100 mg/mL).

- Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD] contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution (100 mg/mL) ou 80 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution (100 mg/mL).

N'utilisez pas AMGEVITA dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit (voir la section **Les ingrédients d'AMGEVITA sont :**).

- Vous avez une infection grave telle que la tuberculose, une infection causée par une bactérie ou un champignon, ou encore une infection bactérienne qui s'est répandue dans tout l'organisme (sepsie).

- Vous présentez une insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AMGEVITA afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez eu ou avez maintenant une infection, peu importe le type, y compris les infections qui ne touchent qu'une partie du corps (p. ex., une coupure ou une plaie ouverte) ou celles qui touchent tout le corps (comme la grippe). Le fait d'avoir une infection peut vous exposer au risque d'effets secondaires graves pendant le traitement par AMGEVITA. Dans le doute, parlez-en à votre médecin;

- vous avez des antécédents d'infections à répétition ou d'une autre maladie qui peuvent vous rendre plus vulnérable aux infections, y compris aux infections fongiques (à champignon);

- vous présentez des antécédents de tuberculose ou avez été en contact étroit avec une personne tuberculeuse. Si des symptômes de tuberculose apparaissent (toux sèche qui ne s'en va pas, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), appelez votre médecin immédiatement. Le médecin devra faire un examen physique et un test cutané;

- vous avez déjà habité ou voyagé dans des régions où il y a un risque plus élevé de certaines infections comme la tuberculose, l'histoplasmose, la coccidioïdomycose, la blastomycose ou les infections parasitaires. Ces infections sont causées par une bactérie ou un champignon qui peuvent s'attaquer aux poumons ou à d'autres parties du corps. Si vous prenez AMGEVITA, ces infections peuvent devenir actives ou s'aggraver. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà habité ou voyagé dans des régions où ces infections sont courantes, demandez-le à votre médecin;

- vous avez déjà eu une lésion au foie ou une infection par le virus de l'hépatite B ou vous êtes à risque de contracter une infection par ce virus. Les signes et les symptômes sont, entre

autres : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleur articulaire, fièvre, urine brun foncé, vomissements et douleur abdominale. Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin. Ces symptômes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par AMGEVITA;

- vous avez des engourdissements ou des picotements ou avez déjà présenté une maladie du système nerveux comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré;
- vous présentez ou avez déjà présenté une insuffisance cardiaque;
- vous devez subir une intervention chirurgicale importante ou des interventions dentaires;
- vous devez recevoir un vaccin contre une maladie quelconque. Avant d'entreprendre le traitement par AMGEVITA, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants atteints de la maladie de Crohn, conformément aux lignes directrices en vigueur;
- vous prenez d'autres médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, le psoriasis ou une autre maladie. Vous pouvez prendre d'autres médicaments s'ils vous ont été prescrits par votre médecin, ou si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant le traitement par AMGEVITA. Vous devez informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez (p. ex., médicament contre l'hypertension) avant de commencer à prendre AMGEVITA;
- vous prenez d'autres médicaments contre la maladie de Crohn ou un autre trouble de santé. Vous pouvez prendre d'autres médicaments s'ils vous ont été prescrits par le médecin, ou encore si ce dernier vous a dit que vous pouviez les prendre pendant le traitement par AMGEVITA. Il est important d'informer le médecin de tout autre médicament que vous prenez pour d'autres troubles de santé avant de commencer à prendre AMGEVITA;
- vous prenez des médicaments en vente libre (vendus sans ordonnance), des produits à base de plantes médicinales et des suppléments de vitamines et de minéraux;
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde :

Si vous avez reçu AMGEVITA durant une grossesse, le risque d'infection chez le nourrisson pourrait être accru pendant une période d'environ 5 mois suivant la dernière dose d'AMGEVITA administrée pendant la grossesse. Il est important d'informer le médecin du nourrisson ou tout autre professionnel de la santé du fait que vous avez pris AMGEVITA pendant la grossesse afin qu'il soit possible de déterminer quand le nourrisson pourra recevoir un vaccin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec AMGEVITA :

Vous ne devez pas prendre AMGEVITA avec :

- d'autres anti-TNF, comme Enbrel[MD], Remicade®, Cimzia® et Simponi®;
- l'abatacept (Orencia[MD]);
- l'anakinra (Kineret®).

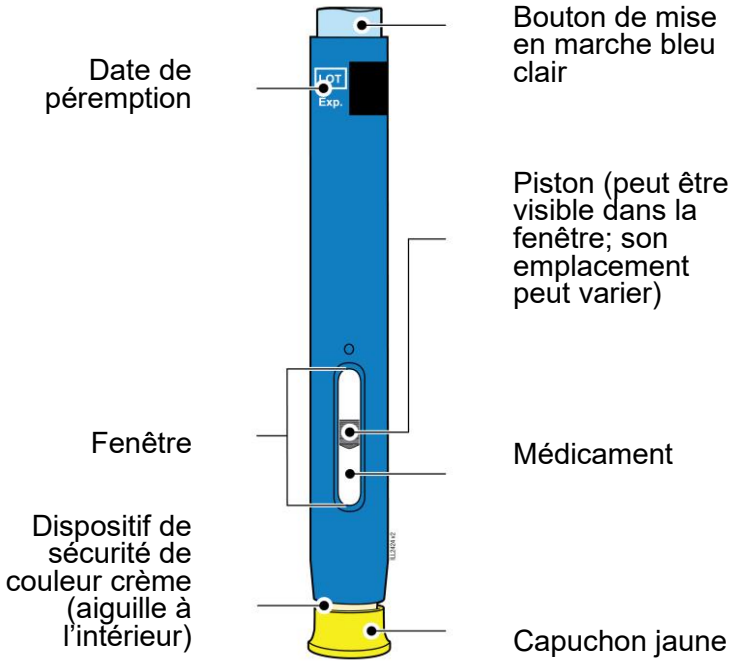
Si vous avez des questions à ce sujet, posez-les à votre médecin.

Comment utiliser AMGEVITA au moyen de l'auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD]:

AMGEVITA est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Auto-injecteur à usage unique SureClick[MD] AMGEVITA

Se familiariser avec l'auto-injecteur prérempli AMGEVITA



1. Lire les renseignements importants ci-dessous avant d'effectuer l'injection d'AMGEVITA.

- Il est important de ne pas tenter d'effectuer l'injection avant d'avoir entièrement lu et compris les présentes directives d'utilisation.
- **N'**utilisez **pas** l'auto-injecteur si son emballage est endommagé ou que le sceau est brisé.
- **N'**utilisez **pas** l'auto-injecteur après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.
- **N'**agitez **pas** l'auto-injecteur.
- **Ne** retirez **pas** le capuchon jaune de l'auto-injecteur avant d'être prêt à faire l'injection.
- **N'**utilisez **pas** l'auto-injecteur s'il a été congelé.
- **N'**utilisez **pas** l'auto-injecteur s'il a été échappé sur une surface dure. Une partie de l'auto-injecteur pourrait être brisée même si vous ne voyez pas de fêlure. Utilisez un nouvel auto-injecteur et téléphonez au 1-866-502-6436.
- L'auto-injecteur ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

2. Comment conserver AMGEVITA et se préparer à l'injection

2a. Conservez l'auto-injecteur au réfrigérateur dans son emballage jusqu'à son utilisation.

- Conservez l'auto-injecteur au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F).
- Conservez l'auto-injecteur dans son emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière et des bris physiques.

- **Ne** congelez **pas** l'auto-injecteur.
- **Ne** conservez **pas** l'auto-injecteur dans des conditions de chaleur ou de froid extrêmes, par exemple, dans le compartiment à gants ou le coffre de votre véhicule.

Important : Conservez l'auto-injecteur et tous les autres médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

2b. Attendez 15 à 30 minutes pour que l'auto-injecteur atteigne la température ambiante.

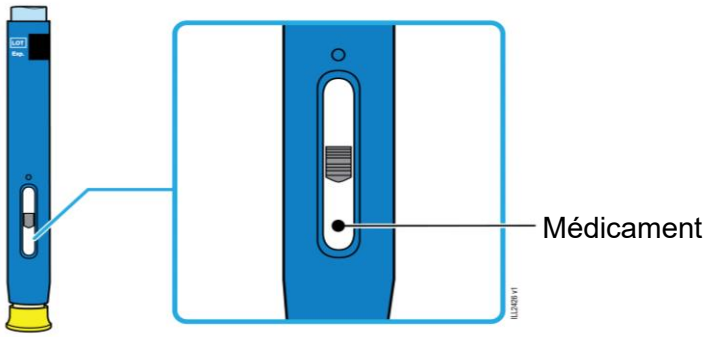
- Retirez le nombre d'auto-injecteurs dont vous avez besoin pour effectuer l'injection et replacez les auto-injecteurs restants au réfrigérateur.
- Laissez l'auto-injecteur se réchauffer naturellement.
- **N'**essayez **pas** de réchauffer l'auto-injecteur avec de l'eau chaude, un four à micro-ondes ou les rayons directs du soleil.
- **N'**agitez **pas** l'auto-injecteur.
- Le fait d'utiliser l'auto-injecteur à la température ambiante permet de s'assurer que la dose complète est administrée et de rendre l'injection plus facile à tolérer.

2c. Au besoin, vous pouvez conserver AMGEVITA à la température ambiante pendant une période ne dépassant pas 14 jours.

- En voyage, par exemple, vous pouvez conserver AMGEVITA à la température ambiante.
  - Conservez le médicament à une température ambiante comprise entre 20 °C et 25 °C (68 °F et 77 °F).
  - **Ne** le remettez **pas** au réfrigérateur.
  - Notez la date à laquelle vous l'avez retiré du réfrigérateur et utilisez-le dans les **14** jours qui suivent.

Important : L'auto-injecteur conservé à la température ambiante doit être jeté dans un contenant pour objets pointus ou tranchants s'il n'a pas été utilisé dans les **14** jours.

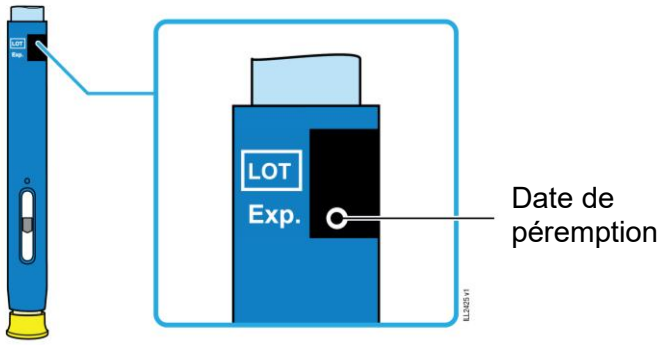
2d. Examinez le médicament. Il doit être limpide et incolore à jaunâtre.



- Il est normal de constater la présence de bulles d'air dans l'auto-injecteur.
- **N**'utilisez **pas** AMGEVITA si le médicament est trouble, qu'il a changé de couleur ou qu'il contient des flocons ou des particules

Important : Si le médicament est trouble, qu'il a changé de couleur ou qu'il contient des flocons ou des particules, si l'auto-injecteur est endommagé ou si la date de péremption est dépassée, téléphonez au 1-866-502-6436.

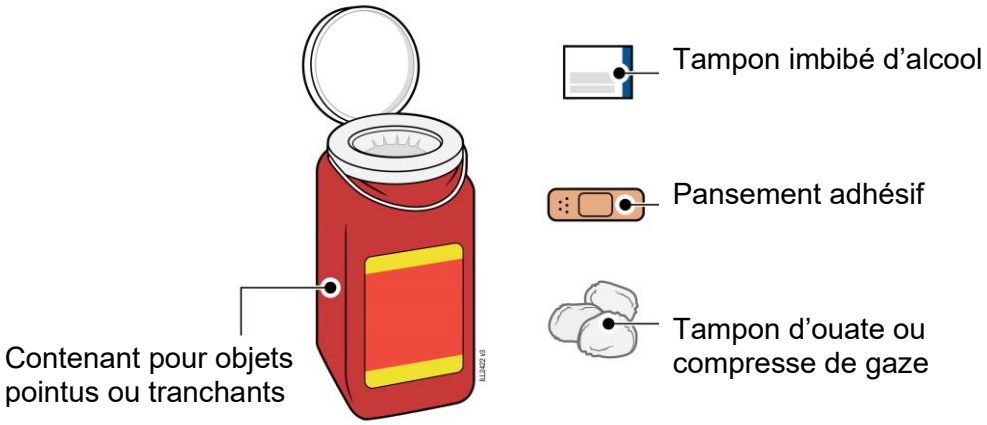
2e. Vérifiez la date de péremption (Exp.) et examinez l'auto-injecteur pour vous assurer qu'il n'est pas endommagé.



- **N**'utilisez **pas** l'auto-injecteur si la date de péremption est passée.
- **N**'utilisez **pas** l'auto-injecteur si :
  - Le capuchon jaune a été retiré ou n'est pas fixé solidement.
  - N'importe quelle partie de l'auto-injecteur semble fêlée ou brisée.
  - Il a été échappé sur une surface dure.
- Assurez-vous d'avoir le bon médicament et la bonne dose.

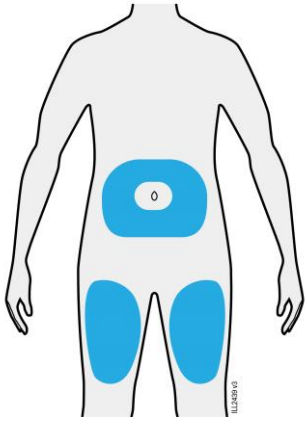
3. Se préparer à l'injection

3a. Avant l'injection, rassemblez les articles suivants sur une surface plane, propre et bien éclairée :



- Auto-injecteur AMGEVITA (à la température ambiante)
- Contenant pour objets pointus ou tranchants (voir la section **Mettre AMGEVITA au rebut** et **examiner le point d'injection**)
- Tampon imbibé d'alcool
- Pansement adhésif
- Tampon d'ouate ou compresse de gaze

3b. Effectuez l'injection dans l'un des endroits suivants.



- Effectuez l'injection dans l'avant de la cuisse ou dans le ventre (abdomen), sauf dans un rayon de 5 centimètres (2 pouces) autour du nombril.
- Choisissez un endroit différent à chaque injection.

Important : Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures ou ceux où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'une ecchymose (un « bleu »).

3c. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.

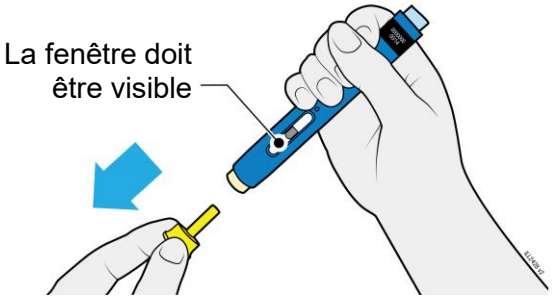
3d. Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.

- Laissez sécher la peau.
- **Ne** retouchez **pas** au point d'injection avant de faire l'injection.

4. Injecter AMGEVITA

Important : Ne retirez le capuchon jaune que lorsque vous serez en mesure de faire l'injection immédiatement (dans les 5 minutes), parce que le médicament pourrait sécher. Ne remettez pas le capuchon sur l'auto-injecteur.

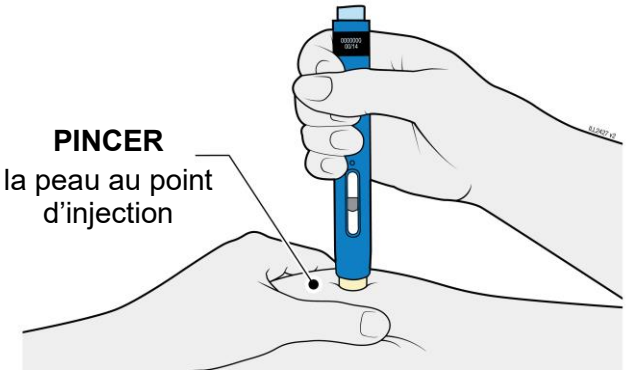
4a. Tenez l'auto-injecteur de façon à voir la fenêtre. Retirez le capuchon jaune en tirant dessus en ligne droite. Vous devrez peut-être tirer fort.



- **Ne** tordez **pas, ne** pliez **pas** et **ne** faites **pas** tourner le capuchon jaune pour le retirer.
- **Ne** remettez **jamais** le capuchon jaune en place. Cela pourrait endommager l'aiguille.
- **Ne** placez **pas** votre doigt dans le dispositif de sécurité de couleur crème.

- Il pourrait y avoir une goutte de médicament au bout de l'aiguille ou sur le dispositif de sécurité de couleur crème; cela est normal.

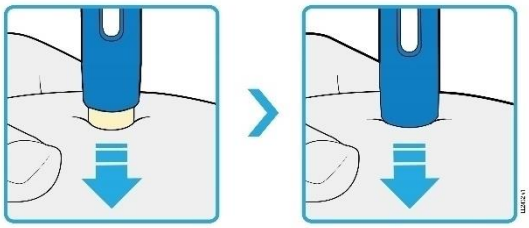
4b. Pincez la peau au point d'injection pour créer une surface ferme. Placez le dispositif de sécurité de couleur crème bien à plat contre la peau pincée.



- Gardez la peau **pincée** jusqu'à la fin de l'injection.
- Assurez-vous de voir la fenêtre.
- Assurez-vous que l'auto-injecteur est posé bien droit sur le point d'injection (à un angle de 90 degrés).

4c. Appuyez fermement l'auto-injecteur sur la peau jusqu'à ce que le dispositif de sécurité de couleur crème ne bouge plus. Maintenez l'auto-injecteur pressé contre la peau, ne le soulevez pas.

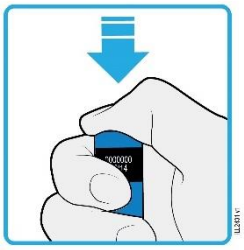
POUSSER
et presser contre la peau



- Le dispositif de sécurité de couleur crème rentre dans l'auto-injecteur et déverrouille le bouton de mise en marche bleu clair.

4d. Continuez à presser l'auto-injecteur contre la peau et appuyez sur le bouton de mise en marche bleu clair afin de commencer l'injection.

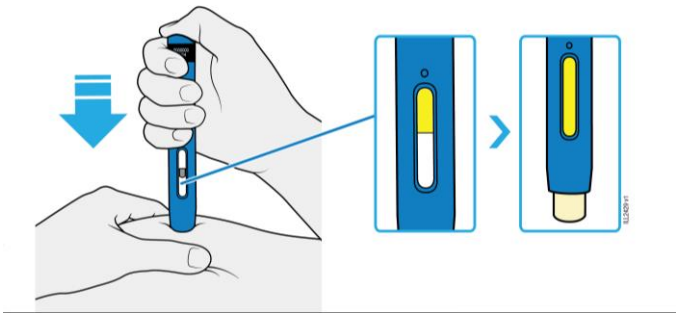
APPUYER
sur le bouton de mise en marche bleu clair



- Vous pourriez entendre ou sentir un déclic.
- La fenêtre commence à devenir jaune.
- Vous pouvez relâcher le bouton de mise en marche bleu clair.

4e. Continuez à presser l'auto-injecteur contre la peau. Quand la fenêtre est complètement jaune, l'injection est terminée.

OBSERVER et CONFIRMER
que la fenêtre est devenue complètement jaune



- Il peut falloir jusqu'à **10** secondes pour terminer l'injection.
- Vous pourriez entendre ou sentir un déclic.
- Éloignez l'auto-injecteur de votre peau.
- Le dispositif de sécurité de couleur crème se verrouille autour de l'aiguille.

Important : Si la fenêtre n'est pas devenue complètement jaune ou si du médicament semble encore s'écouler de l'auto-injecteur, cela signifie que vous n'avez pas reçu la dose complète. Téléphonez immédiatement à votre professionnel de la santé.

5. Mettre AMGEVITA au rebut et examiner le point d'injection

5a. Juste après l'injection, placez l'auto-injecteur utilisé et le capuchon jaune dans le contenant pour objets pointus ou tranchants.

- **Ne** réutilisez **pas** l'auto-injecteur.
- **Ne** touchez **pas** au dispositif de sécurité de couleur crème.
- Juste après l'injection, placez l'auto-injecteur utilisé dans un contenant pour objets pointus ou tranchants. **Ne** jetez **pas** l'auto-injecteur dans les ordures ménagères.
- Parlez à votre professionnel de la santé pour connaître la bonne façon de vous en défaire. Il pourrait y avoir des exigences locales à cet égard.
- **Ne** recyclez **pas** l'auto-injecteur ou le contenant pour objets pointus ou tranchants, et ne les jetez pas dans les ordures ménagères.

5b. Examinez le point d'injection.

- **Ne** frottez **pas** le point d'injection.
- S'il y a du sang, pressez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif au besoin.

Dose habituelle :

<u>Adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante :</u>

- La posologie recommandée est de 40 mg toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

<u>Patient âgé de 2 ans et plus atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :</u>

- Enfants pesant de 10 kg à moins de 30 kg : La dose recommandée d'AMGEVITA est de 20 mg toutes les 2 semaines.

- Enfants pesant 30 kg ou plus : La dose recommandée d'AMGEVITA est de 40 mg toutes les 2 semaines.

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les patients qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

Adulte atteint de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (en 4 injections le même jour ou en 2 injections par jour, 2 jours de suite), puis de 80 mg à la semaine 2.

- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4.

Enfant âgé de 5 à 17 ans et atteint de colite ulcéreuse :

- Enfants pesant moins de 40 kg : La posologie pour le traitement d'induction est de 80 mg à la semaine 0 puis de 40 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les 2 semaines ou de 20 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

- Enfants pesant 40 kg ou plus : La posologie pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 puis de 80 mg à la semaine 2. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 80 mg toutes les 2 semaines ou de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

Enfant âgé de 13 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus et atteint de la maladie de Crohn :

- La posologie recommandée est de 160 mg à la semaine 0 (en 4 injections de 40 mg le même jour ou en 2 injections de 40 mg par jour, 2 jours de suite), puis de 80 mg à la semaine 2 (en 2 injections de 40 mg). À compter de la semaine 4, votre enfant recevra le traitement d'entretien de 20 mg toutes les 2 semaines. Selon la réponse de votre enfant, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les 2 semaines (en une seule injection de 40 mg).

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

Adulte atteint d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 160 mg (la dose peut être administrée à raison de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour, 2 jours de suite), et une dose de 80 mg 2 semaines plus tard (administrée en 2 injections de 40 mg le même jour).

- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les semaines à partir de 4 semaines après la dose initiale.

Adolescent âgé de 12 à 17 ans, pesant 30 kg ou plus et atteint d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 80 mg administrée par injection sous-cutanée, suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine qui suit l'administration de la dose initiale. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les semaines.

Adulte atteint de psoriasis ou d'uvéite :

- La posologie recommandée est une dose initiale de 80 mg, suivie d'une dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine qui suit l'administration de la dose initiale.

Enfant âgé de 2 ans et plus atteint d'uvéite :

- Enfants pesant moins de 30 kg : La dose habituelle est de 20 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 40 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 20 mg si votre enfant est âgé de plus de 6 ans.

- Enfants pesant 30 kg ou plus : La dose habituelle est de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec le méthotrexate. Le médecin de votre enfant pourrait aussi lui prescrire une dose initiale de 80 mg une semaine avant de commencer la dose habituelle de 40 mg.

Une seringue préremplie de 20 mg est offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg d'AMGEVITA.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AMGEVITA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison de votre région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une injection pour vous ou pour votre enfant, injectez la dose d'AMGEVITA dès que vous vous rendez compte de l'oubli. Injectez ensuite la dose suivante conformément à l'horaire d'injection prévu.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'AMGEVITA :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez présenter lorsque vous prenez AMGEVITA. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'emploi d'AMGEVITA peut entraîner des effets secondaires. La plupart de ces effets secondaires sont légers ou modérés. Toutefois, certains de ces effets peuvent être graves et exiger un traitement.

Si vous remarquez un des effets suivants, informez-en votre médecin immédiatement :

- éruption cutanée grave, urticaire ou autre signe de réaction allergique;
- enflure du visage, des mains ou des pieds;
- difficulté à respirer ou à avaler;
- gain de poids soudain (peut indiquer l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque);

- ecchymoses ou saignements qui se produisent très facilement, teint très pâle (peuvent indiquer un trouble sanguin, comme un faible nombre de globules rouges [anémie] ou un faible nombre de plaquettes).

Si vous remarquez un des effets suivants, informez-en votre médecin dès que possible :

- signes d'infection (p. ex., fièvre, malaise, plaie, trouble dentaire ou sensation de brûlure en urinant);
- sensation de faiblesse ou fatigue;
- toux;
- picotements;
- engourdissements;
- vision double;
- faiblesse dans les bras ou les jambes;
- douleur, enflure ou rougeur aux bras ou aux jambes;
- bosse ou plaie ouverte qui ne guérit pas;
- plaques rouges et squameuses (écailleuses) ou bosses remplies de pus : cela peut indiquer l'apparition ou l'aggravation de l'hidradénite suppurée, l'apparition ou l'aggravation du psoriasis ou une infection de la peau;
- alopécie (perte de cheveux);
- changement de la couleur de la peau;
- changement de la couleur de l'urine (urine foncée ou rouge);
- détérioration de l'apparence d'une cicatrice;
- sueurs nocturnes;
- perte de poids;
- douleur à l'abdomen ou à la poitrine.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Réaction au point d'injection		√	
Fréquent			
Toux et symptômes du rhume, y compris mal de gorge		√	
Mal de tête	√		
Éruption cutanée		√	
Nausées		√	
Pneumonie		√	√
Fièvre		√	
Douleur à l'abdomen	√		
Peu fréquent			
Tuberculose		√	√
Autre infection grave		√	√
Trouble neurologique		√	√
Appendicite		√	√
Caillot sanguin : douleur à l'abdomen, à la poitrine, à la jambe ou au bras accompagnée de rougeur et d'enflure		√	√
Infection de la vessie (douleur en urinant)		√	√
Hépatite (jaunisse [coloration jaune de la peau, urine foncée], douleur à l'abdomen, fatigue)		√	√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

N'utilisez pas le produit après la date de péremption inscrite sur l'étiquette et l'emballage après les lettres EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois inscrit.

Conservez le produit au réfrigérateur à une température comprise entre 2 ºC et 8 ºC. Ne le congelez pas.

Conservez le produit dans la boîte d'origine pour le protéger de la lumière.

Il est possible de conserver un seul auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick[MD] AMGEVITA à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant une période ne dépassant pas 14 jours. L'auto-injecteur prérempli SureClick[MD] doit être protégé de la lumière et être jeté s'il n'a pas été utilisé avant la fin de la période de 14 jours.

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

Pour en savoir plus sur AMGEVITA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada, dans la base de données sur les produits pharmaceutiques (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), et sur le site Web du fabricant (www.amgen.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-502-6436.

Le présent feuillet a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Date d'approbation : 25 août 2026