

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **ABRILADA**^{MD}
adalimumab injectable

40 mg dans 0,8 mL (50 mg/mL) de solution stérile, stylo prérempli pour injection sous-cutanée

10 mg dans 0,2 mL (50 mg/mL) de solution stérile, seringue de verre préremplie pour injection sous-cutanée

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

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

40 mg dans 0,8 mL (50 mg/mL) de solution stérile, fiole de verre pour injection sous-cutanée

Modificateur de la réponse biologique

Le traitement par Abrilada (adalimumab injectable) doit être entrepris et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant (âgé de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus), de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant (âgé de 5 à 17 ans), de l'hidradénite suppurée chez l'adulte et chez l'adolescent (âgé de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus), du psoriasis ou de l'uvéite chez l'adulte et chez l'enfant, et qui connaît le profil d'efficacité et d'innocuité d'Abrilada.

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de l'autorisation initiale :
14 janvier 2021

Date de révision :
14 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 259979

M.D. de Pfizer Inc.
Pfizer Canada SRI, licencié

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	2022-11
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2022-11
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2022-11
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	2022-11

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants.....	7
1.2 Personnes âgées.....	7
2 CONTRE-INDICATIONS	8
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES 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 SURDOSAGE	16
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	18
7.1 Populations particulières.....	25
7.1.1 Femmes enceintes.....	25
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	26
7.1.3 Enfants.....	26
7.1.4 Personnes âgées.....	27

8	EFFETS INDÉSIRABLES	27
8.1	Aperçu des effets indésirables	27
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	36
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les enfants ...	52
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	66
8.4	Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives.....	68
8.5	Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation	69
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	71
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	71
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	71
9.3	Interactions médicament-comportement.....	71
9.4	Interactions médicament-médicament.....	71
9.5	Interactions médicament-aliment.....	73
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	73
9.7	Interactions médicament-examen de laboratoire	73
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	73
10.1	Mode d'action.....	73
10.2	Pharmacodynamie	73
10.3	Pharmacocinétique.....	74
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	78
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	78
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		80
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	80
14	ÉTUDES CLINIQUES	81
14.1	Méthodes et données démographiques des études.....	81
14.2	Résultats des études	82
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	82
14.4	Immunogénicité	84
14.5	Études cliniques – Médicament biologique de référence	84
15	MICROBIOLOGIE	144

16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	144
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives	144
16.1.1	Données pharmacodynamiques comparatives et non cliniques.....	145
16.1.2	Toxicité comparative	145
16.2	Toxicologie non clinique – Médicament biologique de référence	145
17	MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	150
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	151
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	170
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	189

PrAbrilada^{MD} (adalimumab injectable) est un médicament biologique similaire (biosimilaire) à Humira®.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été accordées en fonction de la similarité entre Abrilada et le médicament biologique de référence Humira.

Le traitement par Abrilada (adalimumab injectable) doit être entrepris et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant (âgé de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus), de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant (âgé de 5 à 17 ans), de l'hidradénite suppurée chez l'adulte et chez l'adolescent (âgé de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus), du psoriasis ou de l'uvéïte chez l'adulte et chez l'enfant, et qui connaît le profil d'efficacité et d'innocuité d'Abrilada.

Abrilada (adalimumab injectable) est indiqué aux fins suivantes :

Polyarthrite rhumatoïde

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

Il faut administrer Abrilada avec du MTX lorsqu'on l'utilise comme traitement de première intention chez les patients dont la maladie a été diagnostiquée récemment et qui n'ont jamais reçu de MTX.

Abrilada peut être administré seul chez les patients qui présentent une intolérance au MTX ou lorsque ce dernier est contre-indiqué.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

- En association avec le méthotrexate (MTX), pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérément à fortement évolutive chez les patients âgés de 2 ans et plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement par au moins un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM). Abrilada 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* 14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence, Enfants, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, Résultats des études). L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Rhumatisme psoriasique

- Atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite évolutive, freiner l'évolution des lésions structurelles et améliorer les capacités physiques fonctionnelles chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique. Abrilada peut être utilisé en association avec le méthotrexate (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 de la maladie chez les patients 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 et induire et maintenir une rémission clinique chez les adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement classique, y compris un traitement par des corticostéroïdes et/ou des immunosuppresseurs. Abrilada 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 et induire et maintenir une rémission clinique chez les enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn fortement évolutive et/ou qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique (traitement par des corticostéroïdes et/ou des aminosalicylates et/ou des immunosuppresseurs) et/ou à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha.

Colite ulcéreuse chez l'adulte

- Traiter la colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive chez les adultes 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 de l'adalimumab chez les patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) n'a pas été établie.

Colite ulcéreuse chez l'enfant

- Induire et maintenir une rémission clinique chez les enfants 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 pesant 30 kg ou plus) qui n'ont pas répondu à un traitement classique, y compris un traitement par des antibiotiques à action générale.

Psoriasis en plaques

- Traiter le psoriasis en plaques chronique modéré à grave chez les adultes qui sont candidats à un traitement à action générale. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré, Abrilada ne devrait être administré que lorsque 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 Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

Maladie de Crohn chez l'enfant

Compte tenu de son innocuité et de son efficacité, l'adalimumab a été autorisé pour utilisation chez les enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn fortement évolutive et/ou qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique (*voir* 14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence, Enfants, 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* 14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence, Enfants, 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 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 Personnes âgées

Les données tirées d'études cliniques et l'expérience d'utilisation incitent à penser que l'efficacité de l'adalimumab chez la personne âgée n'est pas différente de celle chez la personne plus jeune. On trouvera un bref exposé à ce sujet à la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

Abrilada est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- Abrilada est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'infections graves, comme un état septique, la tuberculose et les infections opportunistes (voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Mises en garde et précautions importantes, Infections).
- Abrilada est contre-indiqué en présence d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (classe III ou IV de la NYHA) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Insuffisance cardiaque congestive).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Lymphome T hépatosplénique

On a fait état dans des rapports postcommercialisation de très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et agressif qui est souvent mortel, chez des patients qui recevaient de l'adalimumab. La plupart de ces patients avaient déjà reçu de l'infliximab et pris de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en concomitance pour traiter la maladie de Crohn. Le risque potentiel de lymphome T hépatosplénique avec l'association azathioprine ou 6-mercaptopurine et adalimumab doit être évalué avec soin. Le lien de causalité entre le lymphome T hépatosplénique et l'adalimumab n'est pas clair.

Infections

On a fait état de cas d'infections graves attribuables à une infection bactérienne, mycobactérienne, fongique envahissante (histoplasmosse, aspergillose et coccidioïdomycose extrapulmonaire ou disséminée), virale, parasitaire ou à un autre type d'infection opportuniste chez des patients recevant des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). On a aussi signalé des cas d'états septiques ainsi que de rares cas de tuberculose, de candidose, de listériose, de légionellose et de pneumocystose liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. On a observé d'autres cas d'infections graves durant les études cliniques, notamment pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie. On a signalé des hospitalisations ou des décès associés à des infections. Bon nombre des infections graves ont touché des patients qui recevaient simultanément un traitement immunosuppresseur, facteur qui, ajouté à leur maladie sous-jacente, pourrait prédisposer aux infections.

Il ne faut pas amorcer un traitement par Abrilada 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 Abrilada, il faut peser soigneusement les bienfaits et les risques possibles du traitement chez les patients qui ont été exposés à la tuberculose ou chez ceux qui ont séjourné dans des régions où il y a un risque élevé de tuberculose ou de mycose endémique, comme l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose ou la blastomycose (voir 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, à la recherche d'infections, y compris la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par Abrilada.

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 Abrilada. En présence d'une infection grave ou d'un état septique, il faut interrompre l'administration d'Abrilada et amorcer un traitement par un antibiotique ou un antifongique approprié.

Le médecin qui envisage de prescrire Abrilada à un patient ayant des antécédents d'infection récurrente ou atteint d'une affection sous-jacente pouvant le rendre vulnérable aux infections, ou encore à celui qui a résidé dans une région où la tuberculose et l'histoplasmosse sont endémiques, doit agir avec prudence (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections, Tuberculose et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.1 Aperçu des effets indésirables, Infections). Avant d'entreprendre le traitement par Abrilada, il faut peser soigneusement les bienfaits et les risques possibles du traitement.

Cancers chez l'enfant

Des cas de lymphomes et d'autres cancers, certains mortels, ont été signalés chez des enfants et des adolescents qui recevaient des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancers, Cancers chez les enfants et les jeunes adultes).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Voir 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'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ni chez l'enfant dont le poids est inférieur à 10 kg.

Maladie de Crohn chez l'enfant

Voir 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 étudiés étaient âgés de 13 à 17 ans et pesaient 40 kg ou plus.

Hidradénite suppurée chez l'adolescent

Voir 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 d'Abrilada chez ces patients a été déterminée par modélisation et simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Uvéite chez l'enfant

Voir 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 atteints d'uvéite.

Colite ulcéreuse chez l'enfant

Voir 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 tirées d'études cliniques et l'expérience d'utilisation incitent à penser que l'efficacité de l'adalimumab chez la personne âgée n'est pas différente de celle chez la personne plus jeune. Aucun ajustement de la dose n'est requis chez cette population de patients. On trouvera un bref exposé à ce sujet à la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées.

Sexe

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

Origine ethnique

On ne s'attend pas à ce que la clairance des immunoglobulines diffère suivant l'appartenance ethnique du sujet. D'après les données limitées portant sur des sujets qui ne sont pas de race blanche, il n'existe aucune différence importante sur le plan pharmacocinétique entre les Blancs et les non-Blancs. L'appartenance ethnique du patient n'exige aucune adaptation de la posologie.

Insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab en présence d'atteinte hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée.

Insuffisance rénale

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab 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 sain et le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, États morbides*).

Médicaments concomitants

Les patients peuvent continuer de prendre du méthotrexate, des glucocorticoïdes, des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des analgésiques ou d'autres antirhumatismes modificateurs de la maladie pendant le traitement par l'adalimumab. 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 diminuerait pourraient bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration de l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les semaines.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

Tableau 1. Posologie d'Abrilada chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Poids du patient	Posologie
10 kg à < 30 kg*	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 30 kg	40 mg toutes les 2 semaines
* 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 à l'intérieur de 12 semaines de traitement. L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez les patients qui n'ont pas obtenu de réponse après 16 semaines de traitement n'ont pas été établies.

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

Maladie de Crohn chez l'enfant

Chez l'enfant atteint de la maladie de Crohn fortement évolutive et chez celui atteint de la maladie de Crohn modérément évolutive qui n'ont pas répondu à un traitement classique, la posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg d'Abrilada à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La 1^{re} dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg) ou divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg par jour). La 2^e dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg le même jour.

La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 20 mg d'Abrilada 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* 14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence).

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 pendant une période pouvant aller jusqu'à une année.

Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement chez le patient qui ne répond pas au traitement 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'Abrilada 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 Abrilada 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* 14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence, *Enfants*, Hidradénite suppurée chez l'adolescent).

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

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'Abrilada en association avec le méthotrexate 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 méthotrexate n'est connu chez l'enfant atteint d'uvéite.

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

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

Au moment d'instaurer le traitement par Abrilada chez des patients âgés de 6 ans et plus, une dose de départ 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 de départ 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'Abrilada chez l'enfant âgé de 5 à 17 ans atteint de colite ulcéreuse est établie en fonction du poids corporel (**tableau 3**). Abrilada est administré par injection sous-cutanée. Abrilada peut être offert en différentes concentrations et/ou présentations.

Tableau 3. Posologie d’Abrilada 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	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg à la semaine 0• 40 mg à la semaine 2	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg toutes les 2 semainesou• 20 mg toutes les semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg à la semaine 0• 80 mg à la semaine 2	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg toutes les 2 semainesou• 40 mg toutes les semaines

a. Les enfants qui atteignent l’âge de 18 ans durant leur traitement par Abrilada 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. La dose de 80 mg peut être administrée à raison de 2 injections de 40 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 considérer soigneusement la poursuite du traitement au-delà de 8 semaines chez le patient qui ne présente aucun signe de réponse au traitement après cette période.

L’emploi d’Abrilada 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’Abrilada administrés 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’Abrilada administrés 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’on obtient habituellement une réponse clinique à l’intérieur de 12 semaines de traitement. Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement chez le patient qui ne répond pas au traitement au cours de cette période.

Spondylarthrite ankylosante

Chez le patient atteint de spondylarthrite ankylosante, la posologie recommandée est de 40 mg d’Abrilada toutes les 2 semaines administrés en une seule dose par injection sous-cutanée. On peut continuer le traitement par des glucocorticoïdes, des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) pendant le traitement par Abrilada.

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'Abrilada à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La 1^{re} dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg) ou divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg par jour). La 2^e dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg le même jour.

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

Pendant le traitement par Abrilada, il faut optimiser les traitements concomitants (par exemple, l'administration de corticostéroïdes et/ou d'immunomodulateurs).

Chez les patients qui présentent une poussée de la maladie, l'augmentation de la fréquence d'administration peut être envisagée (*voir* 14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence, Maladie de Crohn).

Certains patients qui n'ont pas répondu au traitement par Abrilada à la semaine 4 (phase d'induction) pourraient bénéficier d'un traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. Les données disponibles laissent entendre qu'on obtient habituellement une réponse clinique à l'intérieur de 4 semaines de traitement. Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement chez le patient qui ne répond pas au traitement 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 comparatives pendant une période pouvant aller jusqu'à une année. Dans le cadre des études ouvertes, l'emploi de l'adalimumab a été évalué chez 510 patients sur 1594 pendant une période de 3 ans, et chez 118 patients sur 1594 pendant une période d'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'Abrilada à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La 1^{re} dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg) ou divisée en 2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg par jour). La 2^e dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg le même jour. La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg d'Abrilada toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4. Le traitement par l'adalimumab ne doit se poursuivre que chez les patients ayant obtenu une réponse au cours des 8 premières semaines de traitement.

Les patients peuvent continuer de prendre des aminosalicylates et/ou des corticostéroïdes pendant le traitement par Abrilada. Les patients peuvent continuer de prendre de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine (6-MP) pendant le traitement par Abrilada, si cela est nécessaire (*voir* 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Mises en garde et précautions importantes).

La dose de corticostéroïdes peut être réduite graduellement conformément aux lignes directrices de pratique clinique pendant le traitement d'entretien.

Hidradénite suppurée

Chez l'adulte atteint d'hidradénite suppurée, la posologie recommandée pour la dose d'induction est de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2, les 2 doses étant administrées par injection sous-cutanée. La 1^{re} dose de 160 mg peut être administrée le même jour (4 injections de 40 mg) ou divisée en

2 et administrée pendant 2 jours consécutifs (2 injections de 40 mg par jour). La 2^e dose de 80 mg est administrée à la semaine 2, à raison de 2 injections de 40 mg le même jour.

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

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

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'Abrilada est 1 dose initiale de 80 mg administrée par voie sous-cutanée (2 injections de 40 mg), suivie de 1 dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée, 1 semaine après l'administration de la dose initiale.

Il faut reconsidérer soigneusement la poursuite du traitement au-delà de 16 semaines chez le patient qui ne répond pas au traitement après cette période.

Uvéite

Chez l'adulte atteint d'uvéite non infectieuse, la posologie recommandée d'Abrilada est 1 dose initiale de 80 mg administrée par voie sous-cutanée (2 injections de 40 mg), suivie de 1 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 Abrilada 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 Abrilada. On dispose de peu de données sur l'amorce 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

Abrilada doit être employé sous la supervision d'un médecin. Le patient peut s'injecter lui-même le produit une fois qu'il aura bien appris la technique d'injection sous-cutanée si son médecin juge cette démarche appropriée et qu'il assure un suivi, au besoin.

Fiole

Avant l'injection sous-cutanée du produit, il faut examiner soigneusement la solution d'Abrilada dans la fiole de verre à usage unique de 2 mL afin de détecter toute particule en suspension ou tout changement de couleur. Si le produit contient des particules ou a changé de couleur, il ne doit pas être administré. Comme Abrilada ne contient aucun agent de conservation, il faut jeter tout médicament restant dans la fiole après l'administration de la dose.

Il faut montrer à l'enfant qui utilise les fioles à ne prélever que la quantité prescrite de solution de la fiole, selon les instructions fournies dans le feuillet RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS. Chaque 0,8 mL d'adalimumab donne 40 mg d'Abrilada. La quantité nécessaire ainsi prélevée doit être injectée selon les instructions fournies dans le feuillet RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS. Tout médicament restant dans la fiole doit être jeté.

Il faut changer de point d'injection à chaque injection et ne jamais injecter le produit dans une partie du corps où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée (*voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS*).

Stylo ou seringue préremplie

Avant l'injection sous-cutanée du produit, il faut examiner soigneusement la solution d'Abrilada dans le stylo prérempli ou la seringue préremplie afin de détecter toute particule en suspension ou tout changement de couleur. Si le produit contient des particules ou a changé de couleur, il ne doit pas être administré. Comme Abrilada ne contient aucun agent de conservation, il faut jeter tout médicament restant dans la seringue ou le stylo après l'administration de la dose.

- **Seringue préremplie**

Injection : La seringue de verre unidose préremplie de 1 mL à paroi mince fixe munie d'une aiguille de calibre 29 et de 0,5 pouce de longueur fournit 40 mg/0,8 mL, 20 mg/0,4 mL ou 10 mg/0,2 mL d'Abrilada.

- **Stylo prérempli**

Injection : L'auto-injecteur unidose contenant une seringue de verre unidose préremplie de 1 mL à paroi mince fixe munie d'une aiguille de calibre 29 et de 0,5 pouce de longueur fournit 40 mg/0,8 mL d'Abrilada.

Il faut montrer au patient qui utilise les seringues préremplies à s'injecter tout le contenu de la seringue, afin de s'administrer toute la dose de 10 mg, de 20 mg ou de 40 mg d'Abrilada, selon les instructions fournies dans le feuillet RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.

Il faut changer de point d'injection à chaque injection et ne jamais injecter le produit dans une partie du corps où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée (*voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS*).

4.5 Dose oubliée

Il faut dire au patient qui oublie une dose d'Abrilada de s'injecter la dose dès qu'il s'aperçoit de son oubli, puis de s'injecter la prochaine dose suivant le calendrier d'injection habituel.

5 SURDOSAGE

La dose maximale tolérée d'adalimumab chez l'humain n'a pas été établie. Des doses multiples atteignant 10 mg/kg ont été administrées à des participants aux études cliniques sans qu'elles ne causent 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 de réaction ou d'effet indésirable, et d'entreprendre immédiatement le traitement approprié des symptômes.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biologiques, y compris les médicaments biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner tant le nom commercial que la dénomination générique (ingrédient actif), de même que d'autres identificateurs distinctifs du produit tels que l'identification numérique de la drogue (DIN) et le numéro de lot du produit délivré.

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/ teneurs/ composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution stérile dans un stylo prérempli / 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL (50 mg/mL)	EDTA disodique dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose et eau pour injection
Injection sous-cutanée	Solution stérile dans une seringue préremplie / 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL 20 mg d'adalimumab dans 0,4 mL* 10 mg d'adalimumab dans 0,2 mL* (50 mg/mL)	EDTA disodique dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose et eau pour injection
Injection sous-cutanée	Solution stérile dans une fiole* / 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL (50 mg/mL)	EDTA disodique dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose et eau pour injection
* Réservée à un usage pédiatrique.		

Les modes de conditionnement d'Abrilada (adalimumab injectable), une solution stérile sans agent de conservation pour administration sous-cutanée, sont les suivants :

Stylo prérempli – 40 mg/0,8 mL

Abrilada est conditionné dans une boîte renfermant 2 stylos unidose. Chaque stylo unidose est composé d'une seringue en verre préremplie de 1 mL à paroi mince fixe munie d'une aiguille de calibre 29 et de 0,5 pouce de longueur ainsi que d'un capuchon. La seringue contient 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL). L'embout du piston de la seringue et le capuchon de l'aiguille ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Seringue préremplie – 40 mg/0,8 mL

Abrilada est conditionné sous forme de seringue préremplie dans une boîte renfermant 2 plateaux de seringue. Un plateau contient une seringue unidose en verre préremplie de 1 mL à paroi mince fixe munie d'une aiguille de calibre 29 et de 0,5 pouce de longueur ainsi que d'un capuchon. La seringue contient 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL). L'embout du piston de la seringue et le capuchon de l'aiguille ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Seringue préremplie – 20 mg/0,4 mL (réservée à un usage pédiatrique)

Abrilada est conditionné sous forme de seringue préremplie dans une boîte renfermant 2 plateaux de seringue. Un plateau contient une seringue unidose en verre préremplie de 1 mL à paroi mince fixe munie d'une aiguille de calibre 29 et de 0,5 pouce de longueur ainsi que d'un capuchon. La seringue contient 20 mg d'adalimumab dissous dans 0,4 mL de solution stérile (50 mg/mL). L'embout du piston de la seringue et le capuchon de l'aiguille ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Seringue préremplie – 10 mg/0,2 mL (réservée à un usage pédiatrique)

Abrilada est conditionné sous forme de seringue préremplie dans une boîte renfermant 2 plateaux de seringue. Un plateau contient une seringue unidose en verre préremplie de 1 mL à paroi mince fixe munie d'une aiguille de calibre 29 et de 0,5 pouce de longueur ainsi que d'un capuchon. La seringue contient 10 mg d'adalimumab dissous dans 0,2 mL de solution stérile (50 mg/mL). L'embout du piston de la seringue et le capuchon de l'aiguille ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Fiole – 40 mg/0,8 mL (réservée à un usage pédiatrique)

La fiole d'Abrilada est conditionnée dans un emballage contenant 2 boîtes. Chacune des boîtes renferme une seringue stérile vide, une aiguille stérile, un adaptateur stérile pour la fiole et une fiole de verre unidose de 2 mL, munie d'un bouchon de 13 mm et scellée par un capuchon amovible, contenant 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL). Le bouchon de la fiole n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

Description

Abrilada (adalimumab injectable) est un anticorps monoclonal de type IgG1 kappa, composé de 2 chaînes lourdes (H pour *heavy*) identiques et de 2 chaînes légères (L) identiques, liées par liaison covalente par 4 ponts disulfures inter-chaînes. Il est un anticorps monoclonal entièrement humain, plus précisément une immunoglobuline G1 (IgG1) capable de se lier au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α ou TNF) et de l'empêcher d'interagir avec les récepteurs p55 et p75 du TNF ancrés à la surface des cellules, ce qui neutralise l'effet du TNF caractérisant les affections inflammatoires.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

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

On a fait état de cas d'infections graves pendant les études cliniques liés à l'emploi de l'anakinra (un antagoniste de l'interleukine 1) en association avec un autre inhibiteur du TNF, l'éta nercept, sans aucun bienfait supplémentaire, comparativement à l'éta nercept employé seul. Étant donné la nature des manifestations indésirables observées avec ce traitement associant l'éta nercept et l'anakinra, des toxicités semblables peuvent survenir avec l'emploi concomitant de l'anakinra et d'autres inhibiteurs du TNF. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'employer Abrilada en association avec l'anakinra (*voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament*).

L'emploi concomitant d'Abrilada avec d'autres ARMM biologiques (comme l'anakinra et l'abatacept) ou d'autres inhibiteurs du TNF n'est pas recommandé à cause du risque accru d'infections et d'autres interactions pharmacologiques potentielles (*voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament*).

Remplacement d'un ARMM biologique par un autre

Si on fait passer un patient d'un médicament biologique à un autre, il faut continuer à surveiller son état, à la recherche de signes d'infection.

Considérations périopératoires

On dispose de peu de données d'innocuité chez les patients traités par l'adalimumab et qui subissent une intervention chirurgicale. La demi-vie prolongée de l'adalimumab doit être prise en considération dans la planification d'une intervention chirurgicale. Les patients qui prennent Abrilada et qui doivent subir une chirurgie doivent être surveillés de près, à la recherche de toute infection, et les mesures appropriées doivent être prises, le cas échéant. On dispose de peu de données d'innocuité chez les patients qui prennent l'adalimumab et qui subissent une arthroplastie.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de longue durée menée chez l'animal n'a porté sur le pouvoir cancérogène ou les effets de l'adalimumab sur la fertilité. Pendant le test in vivo du micronoyau de souris et le test d'Ames réalisé sur *Salmonella* et *Escherichia coli*, on n'a observé aucun effet clastogène ni mutagène respectivement (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, TOXICOLOGIE, Mutagenèse et carcinogénèse, Génotoxicité in vitro).

Appareil cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque congestive

De nouveaux cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et des cas d'aggravation de l'ICC ont été signalés par suite de l'administration d'inhibiteurs du TNF. On a également observé des cas d'aggravation de l'ICC par suite de l'administration d'adalimumab. L'adalimumab n'a fait l'objet d'aucune étude systématique chez les patients souffrant d'ICC; en revanche, on a observé, dans le cadre d'études cliniques portant sur un autre inhibiteur du TNF, un taux supérieur d'effets indésirables graves liés à l'ICC. Les médecins doivent donc user de prudence lorsqu'ils prescrivent Abrilada à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et effectuer une surveillance rigoureuse de ces patients. Abrilada est contre-indiqué en présence d'insuffisance cardiaque modérée ou grave (voir 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 la survenue ou l'aggravation d'une sténose.

Système hématopoïétique/sang

On a fait état de rares cas de pancytopénie, notamment d'anémie aplasique, liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF. On a signalé de rares cas d'effets indésirables hématologiques, notamment de cytopénie cliniquement significative (c.-à-d. thrombocytopénie, leucopénie), liés à l'emploi de l'adalimumab. Le lien de causalité entre ces effets et l'emploi de l'adalimumab n'a pas été établi. On doit informer tous les patients qui prennent Abrilada de consulter immédiatement un médecin dès l'apparition de tout signe ou symptôme évocateur de dyscrasie sanguine (par exemple, fièvre persistante, ecchymoses, hémorragies, pâleur). Il faut envisager d'interrompre le traitement par Abrilada chez les patients qui présentent des anomalies hématologiques importantes confirmées.

Réactions d'hypersensibilité

Environ 1 % des participants aux études cliniques qui recevaient l'adalimumab ont eu des réactions allergiques (notamment : éruptions cutanées allergiques, réaction anaphylactoïde, réaction fixe

d'origine médicamenteuse, réaction médicamenteuse d'origine non spécifiée, urticaire) (*voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES). On a signalé des cas de réactions allergiques graves, dont l'anaphylaxie, 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'Abrilada immédiatement et entreprendre le traitement qui s'impose.

Système immunitaire

Autoimmunité

L'emploi de l'adalimumab peut entraîner la formation d'autoanticorps et, rarement, l'apparition d'un syndrome pseudo-lupique. Si des symptômes évocateurs d'un tel syndrome apparaissent au cours du traitement par Abrilada, il faut interrompre celui-ci (*voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.1 Aperçu des effets indésirables, Formation d'autoanticorps).

Immunosuppression

Il se peut que les inhibiteurs du TNF, y compris l'adalimumab, affectent 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. Durant une étude portant sur l'utilisation de l'adalimumab chez 64 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on n'a relevé aucun signe de dépression de l'hypersensibilité retardée, de baisse des taux d'immunoglobulines ou de variation de la numération des lymphocytes effecteurs T et B, des cellules NK, des monocytes ou des macrophages et des granulocytes neutrophiles. On ne comprend pas pleinement les effets du traitement par l'adalimumab sur le développement et l'évolution des tumeurs cancéreuses, de même que sur les infections évolutives et/ou chroniques (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections et Cancers, et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.1 Aperçu des effets indésirables, Infections et Cancers).

Immunisation

Dans le cadre d'une étude comparative avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu menée chez 226 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par l'adalimumab, la production d'anticorps à la suite de l'administration des vaccins antipneumococcique et antigrippal a été évaluée. Des titres d'anticorps protecteurs contre les antigènes pneumococciques ont été atteints chez 86 % des patients du groupe adalimumab, comparativement à 82 % des patients du groupe placebo. Chez un total de 37 % des patients recevant l'adalimumab et de 40 % de ceux recevant 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 qui recevaient l'adalimumab et 95 % de ceux qui recevaient le placebo ont obtenu des titres d'anticorps protecteurs contre les antigènes du virus grippal. Chez un total de 52 % des patients recevant l'adalimumab et de 63 % de ceux recevant 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 Abrilada, 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 Abrilada peuvent recevoir des vaccins pendant le traitement par Abrilada, mais pas de vaccin vivant. Il n'existe aucune donnée sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants chez les patients qui reçoivent de l'adalimumab.

L'administration de vaccins vivants à des nourrissons ayant été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée dans les 5 mois qui suivent la dernière injection d'Abrilada qu'a reçue la mère pendant la grossesse (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

Infections

Tuberculose

On a signalé des cas de réactivation d'une tuberculose et des nouveaux cas de tuberculose chez des patients qui recevaient l'adalimumab. Il s'agissait notamment de cas de tuberculose pulmonaire et de tuberculose extrapulmonaire (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 Abrilada. Le traitement de la tuberculose latente doit être amorcé avant d'entreprendre le traitement par Abrilada. Lorsque le test cutané de dépistage de la tuberculose latente à la tuberculine révèle une induration dont le diamètre est 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 Abrilada.

Il faut envisager la présence d'une tuberculose latente, particulièrement chez les patients qui immigreront ou arrivent de pays où la prévalence de la tuberculose est élevée ou qui ont été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose évolutive. En présence d'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 avant d'amorcer un traitement par Abrilada. Il faut également envisager un traitement antituberculeux prophylactique avant de commencer le traitement par Abrilada 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 on ne peut confirmer s'ils ont reçu un traitement approprié. 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, consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose.

Malgré le traitement antituberculeux prophylactique, on a signalé des cas de réactivation de la tuberculose chez des patients recevant de l'adalimumab. De plus, des cas de tuberculose évolutive sont apparus chez des patients qui recevaient de l'adalimumab et dont le résultat du test de dépistage de la tuberculose latente était négatif, et certains patients ayant déjà été traités avec succès contre la forme évolutive de la tuberculose ont présenté de nouveau une tuberculose évolutive au cours d'un traitement par un anti-TNF.

Il faut surveiller l'apparition de signes et symptômes évocateurs de tuberculose évolutive chez les patients qui prennent Abrilada, spécialement 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 particulièrement 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 Abrilada; les médecins doivent surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme évocateur de tuberculose évolutive, même chez les patients dont le résultat du test cutané de dépistage de la tuberculose est négatif.

Autres infections opportunistes

On a signalé des cas d'infections opportunistes, dont des infections fongiques envahissantes, chez des patients qui recevaient l'adalimumab. Ces infections ne sont pas reconnues systématiquement chez les patients prenant des inhibiteurs 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 des inhibiteurs du TNF sont plus vulnérables aux infections fongiques graves, comme l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose, la blastomycose, l'aspergillose, la candidose et d'autres infections opportunistes. Les patients qui présentent de la fièvre, un malaise, une perte de poids, des sueurs, de la toux, une dyspnée et/ou des infiltrats pulmonaires ou toute autre affection générale grave avec ou sans choc concomitant doivent consulter rapidement un médecin pour subir une évaluation diagnostique.

Chez les patients qui résident ou séjournent dans des régions où les mycoses sont endémiques, il faut soupçonner une infection fongique envahissante s'ils présentent des signes et des symptômes d'une possible infection fongique généralisée. Les patients sont à risque d'histoplasmosse 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 d'antigène ou d'anticorps antihistoplasmosse peuvent être négatifs chez certains patients dont l'infection est évolutive. Dans la mesure du possible, la décision d'administrer un traitement antifongique empirique chez ces patients doit être prise après avoir consulté un médecin ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques envahissantes, et doit tenir compte à la fois du risque d'infection fongique grave et des risques du traitement antifongique. Il est également conseillé que les patients qui présentent une infection fongique grave interrompent leur traitement par un inhibiteur du TNF jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée.

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

De très rares cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été associés au traitement par des inhibiteurs du TNF. L'infection par le VHB cliniquement évolutive est survenue après une période de latence allant de 3 à 20 mois après le début du traitement. Dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments immunosuppresseurs, dont le méthotrexate, l'azathioprine et/ou des corticostéroïdes. 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 ayant des facteurs de risque pour l'infection par le VHB doivent subir des épreuves de détection du 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 symptômes de l'infection évolutive tout au long du traitement et plusieurs mois après qu'il soit terminé. 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

Dans les phases comparatives des études cliniques sur certains inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab, un plus grand nombre de cas de cancers a été observé chez les patients qui recevaient ces inhibiteurs du TNF, comparativement aux patients du groupe témoin.

Dans les phases comparatives et les phases non comparatives ouvertes des études cliniques sur l'adalimumab, les cancers observés le plus fréquemment, autres que 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 postcommercialisation ont fait état de cas de leucémie aiguë et chronique liés à l'utilisation d'inhibiteurs du TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et pour d'autres

indications. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pourraient présenter un risque de leucémie jusqu'à 2 fois supérieur à 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 cas de cancers, certains 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 différents cancers, notamment de cancers rares habituellement liés à l'immunosuppression ainsi que des cancers inhabituels chez les enfants et les adolescents. Les cancers sont survenus après une période médiane de 30 mois (min.-max. : 1-84 mois) suivant le début du traitement. La plupart des patients recevaient des immunosuppresseurs en concomitance. Ces cas ont été signalés après la commercialisation et proviennent de différentes sources, notamment de registres et de rapports spontanés postcommercialisation.

On a fait état dans des rapports postcommercialisation de cas de lymphome T hépatosplénique, un type rare de lymphome à lymphocytes T, chez des patients qui recevaient des inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. Il s'agissait de cas de cancers très agressifs ayant causé la mort. La plupart de ces cas sont survenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse et la plupart 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-mercaptopurine en concomitance avec un inhibiteur du TNF au moment du diagnostic ou avant. On ignore 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 des immunosuppresseurs. Le risque potentiel de lymphome T hépatosplénique avec l'association azathioprine ou 6-mercaptopurine et Abrilada 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 l'arthrite juvénile 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.

Des cas de cancers survenus pendant le traitement ont été observés chez 2 des 480 patients atteints de colite ulcéreuse traités par l'adalimumab durant la phase à double insu comparative de 2 études cliniques (durée du traitement variant de 0 à 52 semaines). Il s'agissait d'un cas de carcinome malpighien et d'un cas de cancer de l'estomac. Ce dernier a été considéré comme sérieux et a amené le retrait du patient 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 développer une dysplasie ou un cancer du côlon (par exemple, 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 épreuves de dépistage de la dysplasie périodiquement avant d'amorcer le traitement et tout au long de la maladie. Ces épreuves doivent comprendre une coloscopie et des biopsies, selon les recommandations locales.

Lymphomes

Dans les phases comparatives des études cliniques sur tous les inhibiteurs du TNF, on a observé un plus grand nombre de cas de lymphomes chez les patients qui ont reçu des inhibiteurs du TNF, comparativement à ceux du groupe témoin.

Cependant, avec l'emploi de l'adalimumab, les cas de 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 phases comparatives des études ne permettent pas de tirer des conclusions définitives. De plus, le risque naturel de lymphome qui est accru chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et 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 phases comparatives et des phases non comparatives ouvertes des 23 études cliniques 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, de psoriasis ou d'uvéïte (durée médiane d'environ 2,4 ans), totalisant 8764 patients et 27 196 années-patients de traitement, le taux de lymphomes observé (intervalle de confiance [IC] à 95 %) est de 1,2 (0,9-1,7) par 1000 années-patients. Ce taux est environ 3 fois plus élevé que le taux attendu dans la population générale.

Dans les phases comparatives 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). Avec les connaissances actuelles en la matière, on ne saurait exclure un risque possible d'apparition de lymphomes ou d'autres cancers chez les patients traités par un inhibiteur du TNF.

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

Cancers autres que lymphomes

Dans les phases comparatives de 21 études sur l'adalimumab 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'uvéïte, on a observé un taux (IC à 95 %) de cancers, autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, de 6,9 (4,4-10,6) par 1000 années-patients chez 5196 patients qui avaient reçu l'adalimumab, comparativement à un taux de 6,4 (3,5-11,9) par 1000 années-patients chez 3347 témoins (durée médiane du traitement de 4,0 mois pour les patients qui recevaient l'adalimumab et de 3,9 mois pour ceux du groupe témoin).

Dans les phases comparatives de 21 études sur l'adalimumab chez des patients 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'uvéïte, on a observé un taux (IC à 95 %) de cancers de la peau non mélaniques de 8,9 (6,1-13,1) par 1000 années-patients chez les patients qui recevaient l'adalimumab, comparativement à un taux de 3,2 (1,3-7,7) par 1000 années-patients chez les témoins. Parmi ces cas de cancers de la peau, le taux (IC à 95 %) de carcinomes malpighiens était de 2,7 (1,4-5,5) par 1000 années-patients chez les patients qui recevaient l'adalimumab et de 0,6 (0,1-4,6) par 1000 années-patients chez ceux du groupe témoin. Le taux (IC à 95 %) de lymphomes était de 0,7 (0,2-2,7) par 1000 années-patients chez les patients qui recevaient l'adalimumab, comparativement à 0,6 (0,1-4,6) par 1000 années-patients chez ceux du groupe témoin.

On a observé un taux de cancers, autres que les lymphomes et les cancers de la peau non mélaniques, d'environ (IC à 95 %) 8,5 (7,4-9,7) par 1000 années-patients dans la phase comparative des études

cliniques et au cours des études de prolongation ouvertes menées à terme ou toujours en cours. Le taux observé de cancers de la peau non mélaniques était d'environ (IC à 95 %) 9,6 (8,5-10,9) par 1000 années-patients, et le taux observé de lymphomes était d'environ (IC à 95 %) 1,3 (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 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 ayant déjà reçu un traitement immunosuppresseur intensif ou un traitement associant le psoralène et une photothérapie par rayons UVA, doivent être examinés pour déceler la présence d'un cancer de la peau non mélanique avant et pendant le traitement par Abridada.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Système nerveux

L'emploi d'inhibiteurs du TNF, y compris l'adalimumab, a été dans de rares cas lié à l'apparition ou à l'exacerbation de symptômes cliniques et/ou à la mise en évidence par radiographie d'affections démyélinisantes, dont la sclérose en plaques, et la névrite optique, ainsi que des maladies démyélinisantes périphériques, dont le syndrome de Guillain-Barré. Le médecin qui considère l'emploi d'Abridada chez un patient atteint d'une affection démyélinisante du système nerveux central (SNC) préexistante ou de survenue récente doit agir avec prudence; il faut envisager d'interrompre le traitement par Abridada si une telle affection apparaissait.

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 Abridada afin de déceler d'éventuelles affections démyélinisantes du SNC préexistantes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

Durant une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal pendant la période périnatale, des macaques de Buffon ont reçu 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 toutes les semaines, avec méthotrexate, ou 373 fois l'ASC chez l'humain ayant reçu 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée, sans méthotrexate); aucun effet nocif attribuable à l'adalimumab n'a été observé chez les fœtus. Toutefois, aucune étude comparative bien conçue n'a été menée chez la femme enceinte. Comme les résultats des études de reproduction et de développement embryo-fœtal menées chez l'animal ne permettent pas toujours de se prononcer sur l'effet du traitement chez l'humain à cet égard, il ne faut administrer Abridada à la femme enceinte qu'en cas de nécessité manifeste.

Dans une étude de registre prospective d'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 celui 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 prospective 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 de limites méthodologiques, 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 de nouveau-nés de femmes ayant été traitées par l'adalimumab durant la grossesse. Par conséquent, le risque d'infection pourrait être accru chez ces nourrissons. L'administration de vaccins vivants à des nourrissons ayant été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée dans les 5 mois qui suivent la dernière injection d'adalimumab qu'a reçue la mère pendant la grossesse.

Travail et accouchement

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le peu de renseignements que l'on trouve dans la littérature scientifique publiée et tirés de rapports de cas 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 son 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

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'arthrite juvénile idiopathique 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 étudiés 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 atteints d'uvéite. Les effets indésirables 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 l'adalimumab dans le cadre des études cliniques DE009, DE011, DE019 et DE031. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence entre ces patients et les plus jeunes 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 qui recevaient 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 ce type de patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé Abrilada au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables

Voici les effets indésirables les plus graves liés à l'emploi de l'adalimumab (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) :

- infections graves;
- effets sur le système nerveux;
- cancers.

Les réactions au point d'injection ont constitué les effets indésirables les plus fréquents liés à l'administration de l'adalimumab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans le cadre d'études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique 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 recevaient l'adalimumab et 7 % des patients témoins 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 phase comparative avec placebo à double insu des études DE009, DE011, DE019 et DE031, les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 7,0 et 4,0 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient l'adalimumab ou le placebo respectivement. Les effets

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

Dans le cadre des études comparatives avec placebo menées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé 8 décès chez les 1380 patients (0,58 %) traités par l'adalimumab, comparativement à un décès chez les 690 patients (0,14 %) qui ont reçu le placebo. Le taux de mortalité dans les 2 groupes est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un ratio standardisé de mortalité (RSM) 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 une 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 phase à double insu, 14 patients pendant la phase de prolongation ouverte et 6 patients après la fin du traitement par le médicament à l'étude). Les causes les plus fréquentes de décès survenus en cours de traitement sont les suivantes : 4 états septiques, 3 cancers et 3 événements intéressant l'appareil respiratoire. 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 effet indésirable. Les effets indésirables le plus souvent associés à l'abandon du traitement par le médicament à l'étude ont été la pneumonie et le cancer du sein (n = 5 dans les 2 cas). La fatigue, la pneumonie, la cellulite et l'histoplasmosse (n = 3 dans tous les cas) ont été les effets indésirables liés au traitement ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement par le médicament à l'étude.

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

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

Les effets indésirables d'intérêt particulier survenus chez les 553 patients comprennent 35 cas de cancer autre que le cancer de la peau non mélanique, dont 5 cas de lymphome, et 3 cas de tuberculose. Les effets indésirables graves d'intérêt particulier comprennent 5 cas d'embolie pulmonaire et 5 autres de diverticulite, 2 cas de sclérose en plaques et un 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 méthotrexate (étude DE013). Aucun autre nouveau problème d'innocuité n'a été observé chez cette population de patients, outre ceux établis dans le profil d'innocuité lors des études DE009, DE011, DE019 et DE031 portant sur l'adalimumab. Dans le cadre de cette étude, on a observé 5 décès chez les 542 patients (0,92 %) traités par l'adalimumab, comparativement à un décès chez les 257 patients (0,39 %) traités par le méthotrexate. Le taux de mortalité dans les 2 groupes est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un RSM 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 méthotrexate.

L'adalimumab a aussi été étudié chez 395 patients atteints de rhumatisme psoriasique dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo et d'une étude de prolongation ouverte, chez 393 patients atteints de spondylarthrite ankylosante dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo et chez plus de 1500 patients atteints de la maladie de Crohn dans le cadre de 5 études comparatives avec 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 qui a été observé lors des études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013 portant sur l'adalimumab. Durant la phase comparative des études sur le rhumatisme psoriasique, aucun décès n'est survenu chez les patients traités par l'adalimumab ou par le placebo. Durant la phase 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 est inférieur au taux prévu dans la population normale, avec un RSM 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 comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M06-826, 8 semaines et 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 phase comparative des études sur la colite ulcéreuse chez les adultes, aucun décès n'est survenu chez les patients traités par l'adalimumab ou par le placebo. Dans l'ensemble du programme de développement de l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse mené chez 1010 patients adultes totalisant 2007,4 années-patients d'exposition au médicament (622 patients traités pendant plus de 1 an), 2 décès sont survenus pendant le traitement durant l'étude de prolongation ouverte à long terme (mort par arrêt cardiorespiratoire et par insuffisance ventriculaire droite). Aucun nouveau problème d'innocuité, outre ceux établis dans le profil d'innocuité de l'adalimumab durant la phase comparative à double insu des études sur la colite ulcéreuse chez l'adulte, n'a été observé.

L'adalimumab a également été étudié chez 727 patients adultes atteints d'hidradénite suppurée dans le cadre de 3 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, et d'une étude de prolongation ouverte. Aucun décès n'a été signalé pendant les phases comparatives avec 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 pendant le traitement (mort par arrêt cardiorespiratoire et consécutive à une pancréatite d'origine auto-immune). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé chez cette population de patients adultes atteints d'hidradénite suppurée.

L'adalimumab a également été étudié chez 464 patients adultes atteints d'uvéïte, dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M10-877 et M10-880) et d'une étude de prolongation ouverte (M11-327). Aucun nouveau problème d'innocuité lié à l'adalimumab n'a été observé chez cette population de patients adultes atteints d'uvéïte. Dans le programme global de développement de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéïte chez l'adulte, chez 464 patients adultes traités par l'adalimumab et totalisant 1308,2 années-patients d'exposition, 6 décès sont survenus pendant le traitement (insuffisance rénale chronique, dissection de l'aorte/tamponnade, lymphome à lymphocytes B, abcès du cerveau, carcinome du pancréas et accident). De ces décès, 2 sont survenus durant la phase comparative des études sur l'uvéïte chez l'adulte et 4, durant l'étude de prolongation ouverte.

Formation d'autoanticorps

Dans les études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013, on a procédé à divers moments dans le temps à des épreuves de détection d'autoanticorps sur les échantillons de sang des patients. À la 24^e semaine des études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, on a détecté des anticorps antinucléaires (AAN) chez 11,9 % des patients qui recevaient l'adalimumab et chez 8,1 % de ceux qui recevaient le placebo ou le traitement de référence, et dont les titres d'AAN étaient nuls au départ. Des signes cliniques évocateurs d'un syndrome pseudo-lupique de novo sont apparus chez 2 des 3441 patients qui ont reçu l'adalimumab. L'état de ces patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a eu de néphrite lupique ou de symptôme visant le système nerveux central. L'effet du traitement de longue durée par l'adalimumab sur l'installation de maladies auto-immunes est inconnu.

Immunogénicité

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'effets indésirables.

Enfants

Dans le cadre de l'étude clinique sur l'emploi de l'adalimumab dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR spécifique à cette population de jeunes patients (ACR-Pédi) a été plus faible chez les enfants qui présentaient des anticorps anti-adalimumab que chez les autres.

Chez les patients âgés de 4 à 17 ans qui étaient atteints d'arthrite juvénile idiopathique 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 méthotrexate 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 méthotrexate. Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire qui étaient âgés de 2 ans à moins de 4 ans ou de 4 ans et plus et pesant 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 méthotrexate en concomitance.

Chez les patients de 13 à 17 ans atteints de la maladie de Crohn fortement évolutive, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 3,5 % (4/114) des patients recevant l'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 recevant 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, on a effectué la recherche d'anticorps anti-adalimumab. Au moins une 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 simultanément du méthotrexate, les anticorps se sont formés moins souvent que chez ceux qui ne recevaient que l'adalimumab (1 et 12 % respectivement). Les anticorps peuvent se former plus souvent 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, on a observé une moins grande fréquence de réponse ACR20 (critères de réponse ACR20 de

l'American College of Rheumatology) chez les patients qui présentaient des anticorps que chez les autres. Le pouvoir immunogène à long terme de l'adalimumab est inconnu.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 10 % (38/376) des patients recevant l'adalimumab. Chez les patients qui ne recevaient pas de méthotrexate en concomitance, le taux d'incidence était de 13,5 % (24/178), comparativement à 7 % (14/198) chez ceux qui recevaient l'adalimumab en concomitance avec le méthotrexate.

Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 8,3 % (17/204) des patients recevant l'adalimumab. Chez les patients qui ne recevaient pas de méthotrexate en concomitance, le taux d'incidence était de 8,6 % (16/185), comparativement à 5,3 % (1/19) chez ceux qui recevaient l'adalimumab en concomitance avec le méthotrexate.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 2,6 % (7/269) des patients recevant l'adalimumab.

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

Chez les patients atteints d'hydradénite suppurée modérément à fortement évolutive, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 10,1 % (10/99) des patients recevant l'adalimumab.

Chez les patients atteints de psoriasis, on a décelé des anticorps anti-adalimumab chez 8,4 % (77/920) des patients recevant l'adalimumab en monothérapie.

Chez les patients atteints de psoriasis en plaques, le taux de formation d'anticorps anti-adalimumab avec le traitement par l'adalimumab en monothérapie était de 8 %. 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 40 % du nombre total de patients étudiés), le taux d'immunogénicité était de 20,7 %. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques recevant l'adalimumab en monothérapie à long terme qui ont participé à une évaluation de l'interruption et de la reprise du traitement et dont les concentrations sériques d'adalimumab étaient inférieures 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 du test. De plus, plusieurs facteurs peuvent influencer sur la fréquence observée de résultats positifs, notamment la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement, les traitements médicamenteux simultanés et la présence de maladies sous-jacentes. C'est pourquoi il peut être trompeur de comparer la fréquence de la formation d'anticorps anti-adalimumab avec la fréquence de la formation d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

Infections

Adultes

Dans le cadre de 23 études comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, l'hidradénite suppurée, le psoriasis et l'uvéïte, la fréquence des infections s'élevait respectivement 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 de référence. Il s'agissait principalement de rhinopharyngites, d'infections des voies respiratoires supérieures et de sinusites. 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 de référence.

Dans le cadre des études comparatives et 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, on a estimé le taux de cette infection à 0,01 par 100 années-patients. Ces 2 infections ont été signalées de façon spontanée durant la période de postcommercialisation.

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

Dans le cadre de la phase comparative à double insu de 2 études cliniques portant sur l'adalimumab dans le traitement de patients atteints de colite ulcéreuse, des infections graves sont survenues chez 4 des 480 patients traités par l'adalimumab. Il s'agissait d'appendicite (n = 1), d'abcès anal (n = 1), d'état septique associé à un cathéter (n = 1) et de salmonellose (n = 1). Des infections graves sont survenues chez 8 patients recevant le placebo. Des infections opportunistes sont survenues chez 7 des 480 patients traités par l'adalimumab. Il s'agissait de candidose (n = 3), de candidose œsophagienne (n = 1) et de candidose buccale (n = 3). Des infections opportunistes sont survenues chez 3 patients recevant le placebo.

Dans le cadre de la phase comparative à double insu des 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. Il s'agissait d'une infection à *Escherichia* (n = 1), d'une infection génitale bactérienne (n = 1), d'une infection (n = 1), d'un kyste pilonidal (n = 1) et d'une pyélonéphrite (n = 1). Des infections graves sont survenues chez 2 des 366 patients recevant le placebo.

Dans le cadre de la phase comparative à double insu de 2 études cliniques portant sur l'adalimumab dans le traitement de patients atteints d'uvéïte, des infections graves sont survenues chez 7 des 250 patients (2,8 %) traités par l'adalimumab. Il s'agissait de cas de pneumonie (n = 2), de bronchite (n = 1), de kyste pilonidal (n = 1), de pneumonie à *Legionella* (n = 1), de tuberculose (n = 1), d'infection des voies respiratoires supérieures (n = 1) et d'infection urinaire (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. Il s'agissait de cas de tuberculose évolutive (n = 1), de tuberculose latente (n = 4) et de candidose buccale (n = 2). Une

tuberculose latente a été observée chez un patient recevant le placebo. Dans l'étude de prolongation ouverte (M11-327), le taux d'incidence des infections graves ajusté en fonction de l'exposition a été plus élevé chez les patients qui recevaient en concomitance des corticostéroïdes à action générale et des immunosuppresseurs en plus du traitement par l'adalimumab.

Enfants

Dans l'étude clinique comparative menée chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude DE038), la fréquence des infections s'élevait à 238,5 par 100 années-patients chez les patients traités par l'adalimumab, comparativement à 269,5 par 100 années-patients chez les patients témoins (recevant le placebo); la fréquence des infections graves était de 6,1 par 100 années-patients chez les patients traités par l'adalimumab, comparativement à 0 chez les patients témoins (recevant le placebo).

Dans l'étude ouverte menée sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude M10-444), la fréquence des infections s'élevait à 206,2 par 100 années-patients chez les patients traités par l'adalimumab et la fréquence 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. La fréquence 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. La fréquence des infections s'est élevée à 55,8 % (29/52) et à 52,0 % (26/50) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et dans celui ayant reçu la dose faible, respectivement. La fréquence des infections graves a été de 5,8 % (3/52) et de 2,0 % (1/50) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et dans celui ayant reçu la dose faible, respectivement. Ces infections comprenaient l'abcès anal, la gastroentérite et l'histoplasmosse 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'uvéïte antérieure non infectieuse chronique associée à l'arthrite juvénile idiopathique 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'uvéïte 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.

Réactions au point d'injection

Dans le cadre d'études comparatives menées chez 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 de référence. En général, ces réactions au point d'injection n'ont pas nécessité l'abandon du traitement.

Cancers

Au cours des études cliniques, on a observé un plus grand nombre de cas de cancers chez les patients recevant l'adalimumab que chez les patients témoins (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancers*).

Effets sur le système nerveux

Dans le cadre de 21 études comparatives 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 les 5380 patients recevant l'adalimumab et de 0,7 par 1000 années-patients chez les 3337 patients témoins. Dans le cadre des études comparatives et ouvertes menées chez des patients adultes traités par l'adalimumab, le taux (IC à 95 %) de maladies démyélinisantes était de 0,7 (0,4-1,1) par 1000 années-patients. Des cas de maladie démyélinisante ont été rapportés de façon spontanée durant la période postcommercialisation.

Dans la partie comparative de 2 études cliniques à double insu menées sur l'adalimumab chez des patients adultes atteints d'uvéïte, un cas (0,4 %) de sclérose en plaques a été rapporté chez 250 patients traités par l'adalimumab. Dans le cadre du programme de développement du traitement de l'uvéïte chez l'adulte comportant l'étude ouverte, le taux (IC à 95 %) de maladies démyélinisantes (c.-à-d. sclérose en plaques et névrite optique) était de 5,4 (2,2-11,0) par 1000 années-patients.

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux.

Psoriasis : nouveaux cas et aggravation

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 des immunosuppresseurs en concomitance (par exemple, du méthotrexate ou des corticostéroïdes). 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 l'adalimumab dans les cas graves de psoriasis et si le psoriasis ne s'atténue pas ou s'aggrave malgré l'utilisation d'un traitement topique.

Élévation des taux d'enzymes hépatiques

Dans des études cliniques comparatives 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, on a observé des élévations du taux d'alanine aminotransférase (ALT) ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 3,7 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 1,6 % chez les patients témoins. Puisque beaucoup des patients de ces études cliniques prenaient également des médicaments qui

causent des élévations des taux d'enzymes hépatiques (comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le méthotrexate), le lien entre l'adalimumab et les élévations des taux d'enzymes hépatiques n'est pas clair.

Dans des études cliniques comparatives 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, on a observé des élévations du taux d'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 0,9 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 0,9 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives 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, on a observé des élévations du taux d'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 1,5 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 1,0 % chez les patients témoins. Le taux d'incidence des élévations du taux d'ALT ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale était de 0,5 % chez les patients recevant l'adalimumab et de 0,2 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives 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, on a observé des élévations du taux d'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 1,8 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 1,8 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives 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, on a observé des élévations du taux d'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 2,4 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 0,7 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives 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 patients adultes atteints d'hydradénite suppurée pendant une période allant de 12 à 16 semaines, on a observé des élévations du taux d'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 0,3 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 0,6 % chez les patients témoins.

Dans des études cliniques comparatives 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 patients adultes atteints d'uvéïte 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 témoins, on a observé des élévations du taux d'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 2,4 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 2,4 % chez les patients témoins.

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), on a observé des élévations du taux d'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale 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 élévations du taux d'ALT étaient asymptomatiques et, dans la plupart des cas, ces élévations étaient passagères et ont disparu avec la poursuite du traitement. On a fait état cependant dans des rapports postcommercialisation de très rares cas de réactions hépatiques graves, notamment de l'insuffisance hépatique, ainsi que de troubles hépatiques moins graves pouvant précéder l'insuffisance hépatique, tels que l'hépatite, y compris l'hépatite auto-immune, 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

Dans des études cliniques menées 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-mercaptopurine, comparativement à l'adalimumab administré en monothérapie.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

Description des sources de données

Les données citées ci-dessous proviennent de l'administration de l'adalimumab chez 3046 patients, dont plus de 2000 ont reçu ce produit pendant 6 mois et plus de 1500 pendant plus de 1 an (études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013). On a étudié l'adalimumab dans le cadre d'études comportant une comparaison avec un placebo et d'études de suivi de longue durée pouvant atteindre 60 mois dans une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à fortement évolutive, dont le traitement antérieur par un antirhumatismal modificateur de la maladie avait échoué. L'âge moyen des participants était de 54 ans, 77 % des patients étaient des femmes et 91 % des patients étaient de race blanche (études DE009, DE011, DE019, DE031). Une autre étude (l'étude DE013) a été menée chez les patients dont la polyarthrite rhumatoïde avait été diagnostiquée récemment et qui n'avaient jamais reçu de méthotrexate. 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** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients qui ont reçu l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, et pour toutes les doses d'adalimumab étudiées, en comparaison avec le placebo ou le méthotrexate (étude DE013). La fréquence des effets indésirables était comparable, que l'adalimumab ait été administré toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. Pendant l'étude DE019, les types et la fréquence des effets indésirables observés au cours de la phase

de prolongation ouverte d'une durée de 10 ans étaient similaires à ceux observés au cours de la phase à double insu d'une durée de 1 an.

Tableau 5. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant la phase comparative des études sur la polyarthrite rhumatoïde (études DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013)

Système organique	Adalimumab 40 mg s.-c. q 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)
Douleurs abdominales	22 (1,8)	29 (1,5)	5 (0,7)	3 (1,2)
Douleurs abdominales hautes	20 (1,6)	25 (1,3)	0 (0,0)	13 (5,1)
Ulcères buccaux	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 atteintes 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)

Système organique	Adalimumab 40 mg s.-c. q 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 (%)
Épreuves de laboratoire				
Réduction du nombre de lymphocytes	11 (0,9)	38 (2,0)	11 (1,6)	1 (0,4)
Augmentation du taux d'ALT	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 musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif				
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				
Douleurs pharyngolaryngées	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 du tissu sous-cutané				
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)

Abréviations – ALT : alanine aminotransférase; MTX : méthotrexate; s.-c. : par voie sous-cutanée; q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

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 comparatives avec placebo et ouvertes.

Tableau 6. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant les phases comparatives avec placebo et ouverte des études sur le rhumatisme psoriasique (études M02-518, M02-570 et M02-537)

Système organique	Études à double insu		Étude ouverte
	Placebo N = 211 n (%)	Adalimumab 40 mg s.-c. q 2 sem. N = 202 n (%)	Adalimumab 40 mg s.-c. q 2 sem. N = 382 n (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	2 (0,9)	2 (1,0)	3 (0,8)
Troubles généraux et atteintes 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)
Épreuves de laboratoire			
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 du tissu sous-cutané			
Érythème	0 (0,0)	3 (1,5)	–

Abréviations – s.-c. : par voie sous-cutanée; q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Spondylarthrite ankylosante

L'emploi de l'adalimumab a été évalué dans le cadre de 2 études comparatives avec 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 qui ont reçu le médicament dans le cadre des études cliniques sur l'adalimumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (études DE009, DE011, DE019 et DE031). Le **tableau 7** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et traités par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, comparativement au placebo.

Tableau 7. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant la phase comparative des études sur la spondylarthrite ankylosante (études M03-607 et M03-606)

Système organique	Adalimumab 40 mg s.-c. q 2 sem. N = 246 n (%)	Placebo N = 151 n (%)
Troubles généraux et atteintes 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 du tissu sous-cutané		
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)

Abréviations – s.-c. : par voie sous-cutanée; q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Maladie de Crohn

L'emploi de l'adalimumab a été évalué chez plus de 1500 patients atteints de la maladie de Crohn, dans le cadre de 5 études comparatives avec placebo et de 2 études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont reçu 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 comparative avec placebo. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé dans le cadre des études ouvertes à long terme où l'adalimumab a été

administré pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans. Le profil d'innocuité de l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn n'a pas changé.

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 par l'adalimumab, respectivement.

Tableau 8. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables 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)

Système organique	Adalimumab 160/80 mg N = 235 n (%)	Adalimumab 80/40 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			
Douleurs abdominales	5 (2,1)	0 (0,0)	2 (0,8)
Douleurs abdominales basses	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)
Effets généraux et atteintes 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)
Symptômes pseudogrippaux	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)
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)

Système organique	Adalimumab 160/80 mg N = 235 n (%)	Adalimumab 80/40 mg N = 75 n (%)	Placebo N = 240 n (%)
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)
Épreuves de laboratoire			
Anticorps anti-ADN double brin	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Augmentation du nombre de globules blancs	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 musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif			
Arthralgie	3 (1,3)	1 (1,3)	2 (0,8)
Dorsalgies	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Spasmes musculaires	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Douleurs aux 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 du système reproducteur et affections mammaires			
Prurit génital chez la femme	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
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. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables 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)

Système organique	Adalimumab 40 mg s.-c. q 2 sem. et 40 mg s.-c. q 1 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 atteintes 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 musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif		
Arthralgie	9 (1,6)	2 (0,7)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	19 (3,4)	6 (2,2)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	11 (2,0)	5 (1,8)

Abréviations – s.-c. : par voie sous-cutanée; q 1 sem. : toutes les semaines; q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Colite ulcéreuse

L'emploi de l'adalimumab a été évalué chez 1010 patients adultes atteints de colite ulcéreuse dans le cadre de 2 études comparatives avec 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 l'adalimumab durant les périodes de traitement d'induction et de traitement d'entretien, respectivement.

Tableau 10. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables 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)

Système organique	Adalimumab 160/80 mg N = 480 n (%)	Adalimumab 80/40 mg N = 130 n (%)	Placebo N = 483 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	17 (3,5)	7 (5,4)	27 (5,6)
Douleurs abdominales	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 atteintes au point d'administration	44 (9,2)	8 (6,2)	34 (7,0)
Fatigue	9 (1,9)	1 (0,8)	7 (1,4)
Symptômes pseudogrippaux	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 du tissu sous-cutané	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. Nombre et pourcentage de patients ($\geq 1\%$) ayant présenté des effets indésirables 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 phase à double insu des études sur la colite ulcéreuse chez l'adulte (études M06-826 et M06-827)

Système organique	Adalimumab 160/80 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 atteintes au point d'administration	64 (13,3)	38 (7,9)
Fatigue	10 (2,1)	8 (1,7)
Symptômes pseudogrippaux	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 musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	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 du tissu sous-cutané	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 effets 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 comparatives à double insu, les effets indésirables du médicament les plus fréquents ($\geq 5\%$) chez les patients adultes recevant l'adalimumab à raison de 160/80 mg pendant le traitement d'induction étaient la colite ulcéreuse (n = 35, 7,3 %) et la rhinopharyngite (n = 26, 5,4 %), et ceux chez les patients recevant l'adalimumab pendant le traitement d'entretien étaient la colite

ulcéreuse (n = 38, 16,2 %), la rhinopharyngite (n = 26, 11,1 %), les douleurs abdominales (n = 17, 7,3 %) et l'arthralgie (n = 17, 7,3 %). On a observé 2 cas de leucopénie grave chez les 480 patients traités par l'adalimumab, dont un était sérieux. Le patient présentant une leucopénie sérieuse, qui a été considérée comme étant secondaire à la prise de 6-mercaptopurine (6-MP), présentait également une infection virale.

Durant les études cliniques comparatives à double insu, l'effet indésirable grave le plus fréquent signalé chez plus d'un patient et survenant plus souvent chez les patients traités par l'adalimumab, comparativement à ceux recevant le placebo, après ajustement pour l'exposition, était la thrombose veineuse profonde, qui a été observée chez 2 patients (4 %, 1,12 événement/100 années-patients).

Durant les études cliniques comparatives à double insu, les effets indésirables graves signalés chez plus d'un patient et survenant plus souvent chez les patients traités par l'adalimumab, comparativement à ceux recevant le placebo, après ajustement pour l'exposition, étaient la thrombose veineuse profonde, qui a été observée chez 3 patients (0,6 %, 1,68 événement/100 années-patients), ainsi que la constipation, la leucopénie et la fatigue, qui ont été observées chez 2 patients (0,4 %, 1,12 événement/100 années-patients).

L'effet indésirable le plus souvent associé à l'interruption du traitement signalé chez plus d'un 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 patients adultes atteints d'hidradénite suppurée dans le cadre de 3 études comparatives avec placebo et d'une 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 phase comparative avec placebo de ces études.

Tableau 12. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement dans le cadre des études comparatives sur l'hidradénite suppurée (études M10-467, M11-313 et M11-810)

Système organique	Adalimumab 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	Adalimumab 40 mg q 1 sem. 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			
Douleurs abdominales	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
Douleurs abdominales hautes	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)

Système organique	Adalimumab 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	Adalimumab 40 mg q 1 sem. N = 367 n (%)	Placebo N = 366 n (%)
Troubles généraux et atteintes 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)
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)
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 atteintes du tissu conjonctif			
Arthralgie	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Douleurs 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)

Système organique	Adalimumab 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	Adalimumab 40 mg q 1 sem. N = 367 n (%)	Placebo N = 366 n (%)
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 du tissu sous-cutané			
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)

Abréviation – q 1 sem. : toutes les semaines; q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Psoriasis

L'emploi de l'adalimumab a été évalué chez 1696 patients atteints de psoriasis dans le cadre d'études comparatives avec placebo et d'études de prolongation ouvertes. Le profil d'innocuité du médicament chez les patients atteints de psoriasis qui ont reçu 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 dans 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 méthotrexate.

Tableau 13. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude dans le cadre des études comparatives sur le psoriasis (études M03-656, M04-716 et M02-528)

Système organique	Adalimumab 80 mg x 1, puis 40 mg s.-c. q 2 sem. N = 966 n (%)	Placebo + MTX N = 613 n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	10 (1,0)	11 (1,8)
Troubles généraux et atteintes 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)

Système organique	Adalimumab 80 mg x 1, puis 40 mg s.-c. q 2 sem. N = 966 n (%)	Placebo + MTX N = 613 n (%)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif		
Arthralgie	10 (1,0)	3 (0,5)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	19 (2,0)	14 (2,3)

Abréviations – s.-c. : par voie sous-cutanée; MTX : méthotrexate; q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Uvéite

L'emploi de l'adalimumab a été évalué chez 500 patients adultes atteints d'uvéite, dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo et d'une étude de prolongation ouverte. Le profil d'innocuité de l'adalimumab chez ces patients adultes atteints d'uvéite concordait avec le profil d'innocuité connu de l'adalimumab. Les résultats de l'évaluation de l'innocuité dans le cadre de l'étude ouverte à long terme concordent généralement avec le profil d'innocuité de l'adalimumab observé dans les études comparatives sur l'uvéite; le taux d'incidence des effets indésirables graves et sérieux (y compris des infections sérieuses) ajusté en fonction de l'exposition a été plus élevé chez les patients qui ont reçu en concomitance des corticostéroïdes à action générale et des immunosuppresseurs. Le **tableau 14** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients 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. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude dans le cadre des études comparatives sur l'uvéite chez l'adulte (études M10-877 et M10-880)

Système organique	Adalimumab 80 mg x 1, puis à 40 mg s.-c. q 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)
Acouphène	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)

Système organique	Adalimumab 80 mg x 1, puis à 40 mg s.-c. q 2 sem. N = 250; n (%)	Placebo N = 250; n (%)
Troubles gastro-intestinaux	26 (10,4)	17 (6,8)
Gêne abdominale	3 (1,2)	1 (0,4)
Douleurs abdominales hautes	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)
Troubles généraux et atteintes 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)
Épreuves de laboratoire	32 (12,8)	18 (7,2)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	8 (3,2)	1 (0,4)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	7 (2,8)	0
Augmentation du taux de créatinine sérique	3 (1,2)	2 (0,8)
Augmentation de la tension artérielle	4 (1,6)	0
Augmentation de la pression intra-oculaire	5 (2,0)	3 (1,2)
Augmentation du poids	5 (2,0)	2 (0,8)
Augmentation du nombre de globules blancs	3 (1,2)	1 (0,4)

Système organique	Adalimumab 80 mg x 1, puis à 40 mg s.-c. q 2 sem. N = 250; n (%)	Placebo N = 250; n (%)
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)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	39 (15,6)	30 (12,0)
Arthralgie	14 (5,6)	12 (4,8)
Dorsalgies	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)
Douleurs 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 du tissu sous-cutané	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)

Abréviations – s.-c. : par voie sous-cutanée; q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Durant les études cliniques comparatives à double insu, les effets indésirables du médicament les plus fréquents ($\geq 5\%$) chez les patients 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 %), dorsalgies (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 comparatives à double insu, l'effet indésirable sérieux le plus fréquent signalé chez plus d'un patient et survenant plus souvent chez les patients traités par l'adalimumab, comparativement à ceux recevant le placebo, était la pneumonie (n = 2 patients). Dans le cadre du programme de développement de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite comportant des études comparatives à double insu et des études de prolongation ouvertes, l'effet indésirable sérieux le plus fréquemment signalé était la cataracte (n = 7 patients).

Durant les études cliniques comparatives à double insu, les effets indésirables graves signalés chez plus d'un patient et survenant plus souvent chez les patients traités par l'adalimumab, comparativement à ceux recevant le placebo, étaient la diarrhée (n = 2 patients) et la pneumonie (n = 2 patients). Dans le cadre du programme de développement de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite comportant des études comparatives à double insu et des études de prolongation ouvertes, les effets indésirables graves le plus fréquemment signalés étaient l'hypertension (n = 5 patients), la pneumonie, l'infection des voies urinaires, la réduction de l'acuité visuelle et la perte de vision grave (n = 4 patients dans chaque cas).

Autres effets indésirables fréquents observés au cours des essais cliniques

Les autres effets indésirables fréquents (incidence $\geq 1\%$) du médicament observés durant les études cliniques pour les différentes indications étaient notamment :

Troubles oculaires : conjonctivite, déficience visuelle

Troubles rénaux et urinaires : hématurie, insuffisance rénale

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Tableau 15. Nombre et pourcentage de patients ($\geq 1\%$) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant la phase comparative avec placebo et à double insu de l'étude sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude DE038)

Système organique Terminologie 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 effet 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 des systèmes sanguin et 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)

Système organique Terminologie 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 (%)
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 atteintes 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'administration	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)
Ecchymose 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)
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)

Système organique Terminologie 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 (%)
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 à 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)
<i>Molluscum contagiosum</i>	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Herpès labial	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)
Pharyngoamygdalite	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 de la peau 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)
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)

Système organique Terminologie 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 (%)
Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales	1 (2,7)*	0*	1 (3,6)*	0*	2 (3,1)*	0*
Excoriation [†]	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
Épreuves de laboratoire	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 musculosquelettique s et atteintes du tissu conjonctif	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'aîne	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
Protéinurie	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0

Système organique Terminologie 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 (%)
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 du tissu sous-cutané	1 (2,7)*	1 (2,6)*	0	1 (3,3)*	1 (1,5)*	2 (2,9)*
Acné	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Dermatite	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Éruption cutanée [†]	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)

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

† 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 de l'investigateur, mais ils étaient considérés comme étant plus fréquents chez les patients recevant l'adalimumab que chez ceux recevant le placebo dans le cadre de l'étude.

Abréviation – MTX : méthotrexate.

Dans le cadre de l'étude DE038 sur l'adalimumab menée chez 171 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, on a observé des effets indésirables graves chez 28 % des patients recevant l'adalimumab, notamment : neutropénie, pharyngite à streptocoque, taux élevé 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 méthotrexate en concomitance ont eu une infection pendant la période initiale de traitement de 16 semaines (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections*). Un cas de granulome annulaire a été signalé chez 2 patients (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancers*).

Durant la phase à double insu de l'étude DE038, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) observés chez les patients recevant 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 %).

Durant l'étude DE038, 6 % des patients ont présenté des réactions allergiques légères à modérées, principalement des réactions d'hypersensibilité allergiques localisées et de l'urticaire (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité).

Dans cette étude, 10 % des patients recevant l'adalimumab et qui ne présentaient pas d'anticorps anti-ADN double brin au départ présentaient de tels anticorps après 48 semaines de traitement (*voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.1 Aperçu des effets indésirables, Immunogénicité, Enfants).

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

Dans cette 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 de gravité légère à 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 comprenant de l'urticaire et des éruptions cutanées intermittentes ont été observées chez 6 % des patients de l'étude M10-444; ces réactions étaient légères.

Maladie de Crohn chez l'enfant

Le **tableau 16** résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des enfants recevant l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn (étude M06-806).

Tableau 16. Nombre et pourcentage de patients (≥ 1 %) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude et ayant reçu une dose de médicament à double insu, q 2 sem., dans le cadre de l'étude sur la maladie de Crohn chez l'enfant (étude M06-806)

Système organique	Dose élevée 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	Dose faible 20 mg q 2 sem. N = 50 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et 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)
Douleurs abdominales	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)

Système organique	Dose élevée 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	Dose faible 20 mg q 2 sem. N = 50 n (%)
Troubles généraux et atteintes 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)
Abcès de Bartholin	0	1 (2,0)
Cellulite pharyngée	0	1 (2,0)
Folliculite	1 (1,9)	0
Infection fongique	0	1 (2,0)
Histoplasmosse 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)
Infection mycotique vulvo-vaginale	1 (1,9)	1 (2,0)
Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales	1 (1,9)	0
Contusion	1 (1,9)	0

Système organique	Dose élevée 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	Dose faible 20 mg q 2 sem. N = 50 n (%)
Épreuves de laboratoire	4 (7,7)	3 (6,0)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	1 (1,9)	2 (4,0)
Présence d'anticorps antinucléaires	1 (1,9)	0
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	1 (1,9)	0
Augmentation du 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)
Hypertriglycémie	0	1 (2,0)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	3 (5,8)	1 (2,0)
Arthralgie	1 (1,9)	0
Arthrite	1 (1,9)	0
Spasmes musculaires	0	1 (2,0)
Scoliose	1 (1,9)	0
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les 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 (1,9)	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 (1,9)	0
Toux	4 (7,7)	1 (2,0)
Dyspnée	1 (1,9)	0
Douleur oropharyngée	3 (5,8)	1 (2,0)
Rhinorrhée	0	1 (2,0)
Congestion des sinus	1 (1,9)	0

Système organique	Dose élevée 40 mg q 2 sem. N = 52 n (%)	Dose faible 20 mg q 2 sem. N = 50 n (%)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	8 (15,4)	2 (4,0)
Acné	1 (1,9)	0
Alopécie	1 (1,9)	0
Sécheresse cutanée	1 (1,9)	0
Érythème	1 (1,9)	0
Ongle incarné	1 (1,9)	0
Leucoplasie	1 (1,9)	0
Réaction allergique de photosensibilité	1 (1,9)	0
Changements pigmentaires post-inflammatoires	1 (1,9)	0
Psoriasis	1 (1,9)	0
Éruption cutanée	1 (1,9)	1 (2,0)
Éruption cutanée érythémateuse	2 (3,8)	0
Éruption cutanée papuleuse	1 (1,9)	0
Fissures cutanées	1 (1,9)	0
Réaction cutanée	0	1 (2,0)
Urticaire	1 (1,9)	0

Abréviation – q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Des effets indésirables graves apparus en cours de traitement ont été observés chez 21 % (11/52) des patients ayant reçu la dose élevée de médicament et chez 20 % (10/50) de ceux ayant reçu la dose faible. Les infections graves ont été observées chez 6 % (3/52) des patients ayant reçu la dose élevée et chez 2 % (1/50) de ceux ayant reçu la dose faible. Les effets 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 effets 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections*). Dans l'ensemble, des effets indésirables ont été observés chez 96 % (50/52) des patients ayant reçu la dose élevée et chez 86 % (43/50) de ceux ayant reçu la dose faible.

Hidradénite suppurée

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 l'arthrite juvénile idiopathique évolutive recevant l'adalimumab en association avec le méthotrexate dans le cadre de l'étude SYCAMORE.

Tableau 17. Nombre et pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables (fréquence $\geq 1\%$) considérés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement dans le cadre de l'étude SYCAMORE sur l'uvéite chez l'enfant

Système organique	Adalimumab N = 60 n (%)	Placebo N = 30 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et 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
Inflammation oculaire	1 (1,7)	0
Douleur oculaire	1 (1,7)	0
Uvéite	0	3 (10,0)
Déficiences visuelles	1 (1,7)	0
Troubles gastro-intestinaux	10 (16,7)	2 (6,7)
Douleurs abdominales	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 atteintes 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

Système organique	Adalimumab N = 60 n (%)	Placebo N = 30 n (%)
Infections et infestations	32 (53,3)	8 (26,7)
Infection à <i>Candida</i>	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)
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)
<i>Molluscum contagiosum</i>	2 (3,3)	0
Rhinopharyngite	6 (10,0)	2 (6,7)
Herpès labial	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)
Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales	1 (1,7)	0
Contusion	1 (1,7)	0

Système organique	Adalimumab N = 60 n (%)	Placebo N = 30 n (%)
Épreuves de laboratoire	6 (10,0)	1 (3,3)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	3 (5,0)	0
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	2 (3,3)	0
Augmentation 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
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 musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	5 (8,3)	1 (3,3)
Arthralgie	3 (5,0)	1 (3,3)
Arthrite	1 (1,7)	0
Raideur articulaire	1 (1,7)	0
Douleurs aux extrémités	1 (1,7)	0
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les 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 du système reproducteur et affections mammaires	1 (1,7)	0
Prurit génital	1 (1,7)	0

Système organique	Adalimumab N = 60 n (%)	Placebo N = 30 n (%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	12 (20,0)	2 (6,7)
Toux	9 (15,0)	2 (6,7)
Inconfort nasal	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 du tissu sous-cutané	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 l'arthrite juvénile idiopathique évolutive. Dans l'ensemble, des effets indésirables graves ont été observés chez 22 % des patients traités par l'adalimumab en association avec le méthotrexate, dont les suivants : varicelle, infection à streptocoque, infection virale, diarrhée, syncope, scarlatine, cellulite, morsures ou piqûres infectées, infection des voies respiratoires inférieures, cataracte, examen des testicules, prophylaxie antivirale, intoxication alimentaire et hypertrophie amygdalienne. Des infections graves ont été observées chez 13 % des patients recevant l'adalimumab. Les effets indésirables graves ont été plus fréquents chez les enfants âgés 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. Nombre et pourcentage de patients ($\geq 1\%$) ayant présenté des effets indésirables signalés comme ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude pendant le traitement dans le cadre de l'étude sur la colite ulcéreuse chez l'enfant (étude M11-290)

Système organique Terminologie MedDRA 22.0	Adalimumab Phase d'induction N = 93 n (%)	Adalimumab Phase d'entretien N = 63 n (%)
Tout effet indésirable ayant au moins un lien possible	12 (12,9)	18 (28,6)
Troubles des systèmes sanguin et 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
Hématochézie	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'injection	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)
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)
Infection mycotique vulvo-vaginale	1 (1,1)	0

Système organique Terminologie MedDRA 22.0	Adalimumab Phase d'induction N = 93 n (%)	Adalimumab Phase d'entretien N = 63 n (%)
Épreuves de laboratoire	1 (1,1)	3 (4,8)
Augmentation du taux sérique de bilirubine	0	1 (1,6)
Augmentation du taux de protéine C réactive	1 (1,1)	1 (1,6)
Augmentation 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 musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	1 (1,1)	1 (1,6)
Arthralgie	0	1 (1,6)
Douleurs 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 aux études cliniques DE009, DE011, DE019, DE031 et DE013 sur la polyarthrite rhumatoïde, à l'étude clinique DE038 sur l'arthrite juvénile idiopathique, aux études cliniques M02-518 et M02-570 sur le rhumatisme psoriasique, aux études cliniques M03-607 et M03-606 sur la spondylarthrite ankylosante, aux études M02-404 et M02-433 sur le traitement d'entretien de la maladie de Crohn, aux études cliniques M06-826 et M06-827 sur la colite ulcéreuse chez l'adulte, aux études cliniques M10-467, M11-313 et M11-810 sur l'hidradénite suppurée, aux études cliniques M03-656, M04-716 et M02-528 sur le psoriasis, et aux études cliniques M10-877 et M10-880 sur l'uvéite chez l'adulte, qui ont reçu l'adalimumab :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : agranulocytose, anémie, éosinophilie, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, neutropénie, pancytopenie

Troubles cardiaques :	arythmie supraventriculaire, arrêt cardiaque, douleurs thoraciques, palpitations
Troubles oculaires :	blépharite, diplopie, enflure des yeux
Troubles gastro-intestinaux :	douleurs abdominales, fistule anale, maladie de Crohn, selles fréquentes, hématochézie, hémorragie hémorroïdale, pancréatite, hémorragie rectale, obstruction de l'intestin grêle
Troubles généraux et atteintes au point d'injection :	mort, douleurs thoraciques non cardiaques, 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, état septique à <i>Escherichia</i> , gastroentérite, herpès génital, infection herpétique, zona, histoplasmosse, ulcère cutané infecté, infection, pneumonie lobaire, infection des voies respiratoires inférieures, méningite virale, infection à une bactérie du complexe <i>Mycobacterium avium</i> , fasciite nécrosante, abcès périanal, pharyngite, pneumonie, pneumonie à pneumocoque, pyélonéphrite, infection des voies respiratoires, état septique, choc septique, sinusite, tuberculose, infection des voies urinaires, urosepsie, infection virale, infection de plaies
Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales :	complication de plaie postopératoire
Épreuves de laboratoire :	anticorps anti-ADN double brin, augmentation du taux des enzymes hépatiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	hyperglycémie*
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	arthrite, arthropathie, douleurs au dos, faiblesse musculaire, douleurs thoraciques musculosquelettiques, 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 malpighien, séminome testiculaire (pur)
Troubles du système nerveux :	clonus, hyperréflexivité, 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 du système reproducteur et troubles mammaires :	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 du tissu sous-cutané :	psoriasis, psoriasis pustuleux, éruption cutanée
Troubles chirurgicaux et médicaux :	arthrodèse
Troubles vasculaires :	collapsus circulatoire, vascularite rhumatoïde

* Les cas d'hyperglycémie observés dans le cadre des études cliniques étaient sans gravité.

8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

On ne connaît aucun test de laboratoire qui puisse aider à suivre la réponse du patient ou à reconnaître un éventuel effet indésirable.

Enfants

Dans l'étude sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (étude DE038), on a observé des élévations marquées des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) (dépassant de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale), chez 10 des 171 patients (5,8 %) et 5 des 171 patients (2,9 %) recevant l'adalimumab, respectivement. Des 171 patients, 42 (25 %) ont eu des élévations des taux de créatine phosphokinase (CPK), dont 10 (5,8 %) ont eu des élévations marquées des taux de CPK.

Les élévations des taux d'enzymes hépatiques étaient plus fréquentes chez les patients recevant l'association adalimumab et méthotrexate que chez ceux recevant l'adalimumab en monothérapie (ALT : 9,5 % vs 2,3 %; AST : 5,9 % vs 0 %).

Aucune élévation des taux d'ALT ou d'AST égale ou supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale n'est survenue au cours de l'étude ouverte sur l'adalimumab chez des patients de 2 ans à moins de 4 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique 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 ayant évalué 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, on a observé des élévations du taux d'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale 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 atteints de la maladie de Crohn, le taux d'effets 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 comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde (études DE009, DE011, DE019 et DE031), l'élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) était semblable chez les patients qui recevaient l'adalimumab et ceux qui recevaient le placebo. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce (depuis moins de 3 ans) (étude DE013), l'élévation des taux d'ALT était plus fréquente chez les patients qui recevaient l'adalimumab en concomitance avec le méthotrexate que chez ceux qui recevaient le méthotrexate seul ou l'adalimumab seul.

Au cours des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique, l'élévation des taux d'ALT était plus fréquente chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique que chez ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Au cours des études cliniques comparatives sur la maladie de Crohn et sur la colite ulcéreuse, l'élévation des taux d'ALT était semblable chez les patients qui recevaient l'adalimumab et ceux qui recevaient le placebo.

Pour toutes les maladies pour lesquelles l'adalimumab est indiqué, les patients qui présentaient une élévation des taux d'ALT étaient asymptomatiques et, dans la plupart des cas, les élévations étaient transitoires et ont disparu avec la poursuite du traitement par l'adalimumab.

8.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de l'adalimumab :

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 [†]

Troubles hépatobiliaires :	insuffisance hépatique, hépatite, hépatite auto-immune
Réactions d'hypersensibilité :	anaphylaxie [†] , œdème de Quincke (angio-œdème), œdème angioneurotique
Troubles du système immunitaire :	sarcoïdose
Infections :	infections chez les enfants exposés in utero, légionellose, listériose, réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) [†]
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	syndrome pseudo-lupique ^{†*}
Néoplasie :	lymphome T hépatosplénique [†] , leucémie [†] , tumeur de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané)
Troubles du système nerveux :	accident vasculaire cérébral, troubles démyélinisants (par exemple, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique)
Réactions cutanées :	alopécie, vasculite cutanée, érythème polymorphe, réaction cutanée lichénoïde ^{**} , apparition ou aggravation d'un psoriasis (y compris d'un psoriasis pustuleux palmoplantaire)*, syndrome de Stevens-Johnson
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	pneumopathie interstitielle, dont la fibrose pulmonaire, embolie pulmonaire
Troubles vasculaires :	thrombose veineuse profonde, vasculite généralisée

† Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

* Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament.

** Survenant chez des patients recevant un inhibiteur du TNF, dont l'adalimumab.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

On a fait état de cas d'infections graves et d'états septiques, y compris de décès, liés à l'emploi d'inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab. Bon nombre des infections graves ont touché des patients qui recevaient simultanément un traitement immunosuppresseur, facteur qui, ajouté à la polyarthrite rhumatoïde, pourrait prédisposer aux infections. Des cas de tuberculose et d'infections envahissantes imputables à un champignon opportuniste 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 démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab à partir de données provenant de plus de 1200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'administration simultanée de méthotrexate et d'adalimumab a eu un effet intrinsèque sur la clairance apparente (Cl/F) de l'adalimumab (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 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.

On a également cerné d'autres facteurs de moindre importance : on s'attend à ce que la clairance apparente du produit augmente 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.

On a étudié l'emploi de l'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient simultanément du méthotrexate (voir 14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence). Les données obtenues n'incitent pas à penser qu'il faille adapter la posologie de l'adalimumab ou du méthotrexate.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 19. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom du médicament pris concomitamment	Commentaire clinique
Abatacept	L'emploi concomitant d'inhibiteurs du TNF avec 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 avec de l'abatacept n'est pas recommandé.

Nom du médicament pris concomitamment	Commentaire clinique
Anakinra	L'emploi concomitant de l'anakinra (un antagoniste de l'interleukine 1) avec un autre inhibiteur du TNF a été associé à un risque accru d'infections graves et de neutropénie, sans aucun bienfait supplémentaire comparativement à l'emploi de ces médicaments utilisés seuls. Par conséquent, l'emploi concomitant de l'anakinra avec d'autres inhibiteurs du TNF, dont l'adalimumab, peut également entraîner des toxicités semblables (<i>voir</i> 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Généralités</u> , Administration concomitante d'ARMM biologiques ou d'inhibiteurs du TNF).
Substrats du cytochrome P450 (CYP450)	Il peut y avoir inhibition de l'expression des enzymes du CYP450 par une augmentation des taux de cytokines (p. ex., TNF alpha, IL-6) dans le cours 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 l'adalimumab chez des patients recevant des substrats du CYP450 ayant un faible indice thérapeutique, 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	Après l'administration d'adalimumab à 21 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui recevaient un traitement stable par le méthotrexate (MTX), on n'a observé aucune variation statistiquement significative de la courbe des concentrations plasmatiques de MTX. En revanche, la prise de doses uniques et multiples de MTX s'est traduite par une réduction respective de 29 et 44 % de la clairance apparente de l'adalimumab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (<i>voir</i> 14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence).
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. On n'a observé aucun signe laissant croire à un danger lors des études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde où l'on a administré l'adalimumab en concomitance avec des ARMM courants (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et sels d'or par voie parentérale), des glucocorticoïdes, des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens 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.

Abréviations – ARMM : antirhumatismal modificateur de la maladie; MTX : méthotrexate; TNF : facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor).

9.5 Interactions médicament-aliment

L'adalimumab 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 l'adalimumab et les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-examen de laboratoire

On ne connaît aucun test de laboratoire 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 se lie spécifiquement au facteur de nécrose tumorale (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 la désactive pas non plus. Le TNF est une cytokine naturelle qui participe aux réactions inflammatoires et immunitaires normales. On trouve des taux anormalement élevés de TNF dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, y compris l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante; cette élévation joue un rôle important dans le dérèglement du processus inflammatoire et la destruction des articulations caractéristiques de ces maladies. On trouve également chez les patients atteints de psoriasis en plaques des taux élevés de TNF qui contribuent 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 anormalement élevé dans les lésions causées par l'hidradénite suppurée.

L'adalimumab module en outre les réponses biologiques déclenchées ou régulées par le TNF, dont les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1 et ICAM-1; la concentration nécessaire pour obtenir l'inhibition à 50 % [CI₅₀] est de 1 à 2 x 10⁻¹⁰ M).

10.2 Pharmacodynamie

Après l'administration d'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une baisse rapide des taux de départ des réactifs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine C réactive et vitesse de sédimentation globulaire) et des cytokines plasmatiques (interleukine-6). Une diminution rapide des taux de protéine C réactive a aussi été observée chez les patients atteints de la maladie de Crohn, de colite ulcéreuse ou d'hidradénite suppurée. Le taux plasmatique des métalloprotéinases matricielles (MMP-1 et MMP-3) en cause dans le remodelage tissulaire responsable de la destruction du cartilage avait également baissé après l'administration d'adalimumab.

La relation entre la concentration plasmatique d'adalimumab et l'efficacité mesurée au moyen des critères de réponse (ACR20) de l'American College of Rheumatology semble obéir à l'équation de l'effet maximum (E_{max}) de Hill, comme on peut le voir à la **figure 1**.

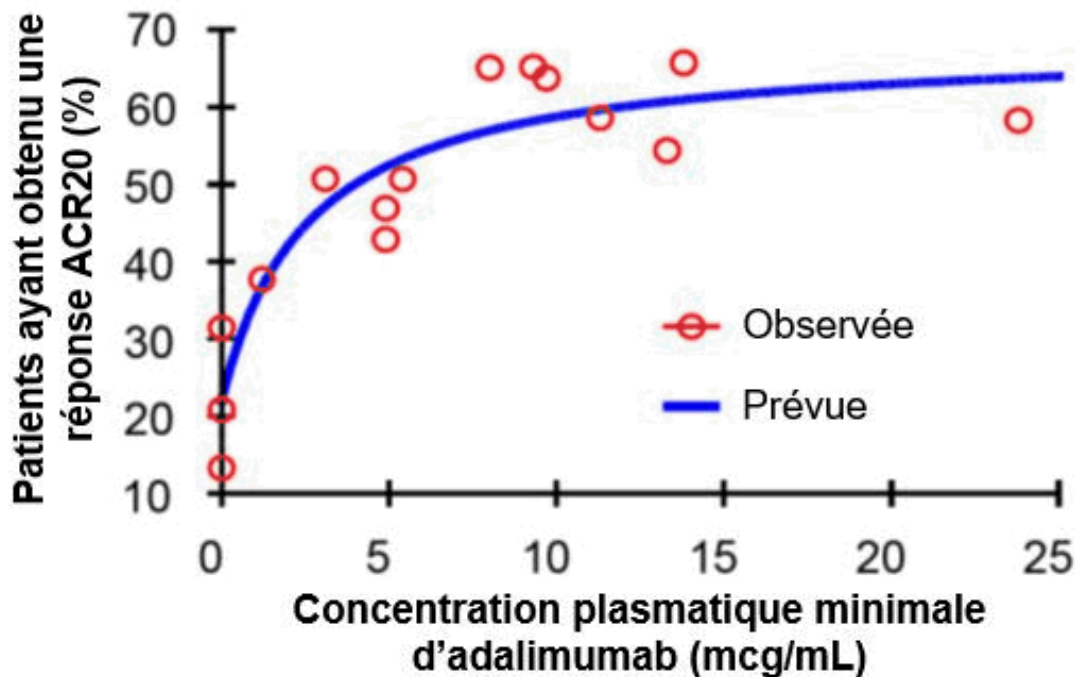


Figure 1. Relation entre la concentration plasmatique d'adalimumab et l'efficacité, mesurée suivant les critères de réponse ACR20 de l'American College of Rheumatology

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 ACR20 chez les participants aux études de phase II et III.

10.3 Pharmacocinétique

Enfants

À la suite de l'administration de 24 mg/m² (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 atteints d'arthrite juvénile idiopathique 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 (102 % du coefficient de variation) chez les patients recevant l'adalimumab en monothérapie et de 10,9 ± 5,2 mcg/mL (47,7 % du coefficient de variation) chez ceux recevant l'adalimumab en association avec le méthotrexate. Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 ans à moins de 4 ans ou de 4 ans et plus et pesant moins de 15 kg qui recevaient 24 mg/m² d'adalimumab, les concentrations sériques minimales moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre étaient de 6,0 ± 6,1 mcg/mL (101 % du coefficient de variation) chez les patients recevant l'adalimumab en monothérapie et de 7,9 ± 5,6 mcg/mL (71,2 % du coefficient de variation) chez ceux recevant l'adalimumab en association avec le méthotrexate.

Chez des enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus 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 d'adalimumab ±

écart-type (É.-T.) mesurée à la semaine 4 a été de $15,7 \pm 6,64$ mcg/mL après l'administration de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2. Les concentrations minimales moyennes d'adalimumab \pm É.-T. mesurées à la semaine 4 ont été de $17,2 \pm 6,67$ mcg/mL (n = 45) chez les patients qui n'avaient jamais reçu d'infliximab et de $14,4 \pm 6,40$ 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 répartition aléatoire, les concentrations minimales moyennes d'adalimumab \pm É.-T. à la semaine 52 ont été de $9,43 \pm 4,98$ mcg/mL après l'administration de 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines et de $3,59 \pm 2,91$ 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 répartition aléatoire et qui n'avaient jamais reçu d'infliximab, les concentrations minimales moyennes d'adalimumab \pm É.-T. à la semaine 52 ont été de $12,0 \pm 3,89$ mcg/mL (n = 11) et de $3,06 \pm 2,02$ mcg/mL (n = 10) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et dans celui ayant reçu la dose faible, respectivement. Chez les patients qui ont continué de recevoir le traitement à double insu après répartition aléatoire et qui avaient déjà reçu de l'infliximab, les concentrations minimales moyennes d'adalimumab \pm É.-T. à la semaine 52 ont été de $6,85 \pm 4,72$ mcg/mL (n = 11) et de $4,27 \pm 2,82$ mcg/mL (n = 8) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et dans celui ayant reçu la dose faible, respectivement.

L'exposition à l'adalimumab chez les adolescents atteints d'hidradénite suppurée a été prédite par modélisation et simulation pharmacocinétiques de population basées sur les données pharmacocinétiques observées dans d'autres indications chez les enfants (psoriasis, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn et arthrite avec enthésite). 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 l'enfant atteint d'uvéïte 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], arthrite juvénile idiopathique [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 de départ chez l'enfant de moins de 6 ans. Selon les données d'exposition estimées, une dose de départ 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 $5,01 \pm 3,28$ 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 (\pm É.-T.) a été de $15,7 \pm 5,60$ mcg/mL à la semaine 52.

Adultes

Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab administré en dose unique 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 (V_d) variait 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 gamme de doses allant de 0,5 à 10,0 mg/kg.

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

D'après les analyses démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la clairance apparente de l'adalimumab tend à augmenter en présence d'anticorps anti-adalimumab.

Chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique, la concentration plasmatique minimale moyenne d'adalimumab à l'état d'équilibre était de 8,5 à 12 mcg/mL chez ceux qui prenaient également du méthotrexate et de 6 à 10 mcg/mL chez ceux qui n'en prenaient pas.

Chez des patients atteints de la maladie de Crohn, l'administration d'une dose de départ de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivis de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2 a permis d'atteindre une concentration plasmatique 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 des 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 démographique de pharmacocinétique de l'adalimumab chez des patients atteints de la maladie de Crohn a révélé que la clairance apparente de l'adalimumab était moins élevée chez cette population de patients que chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Chez des patients atteints de colite ulcéreuse, l'administration d'une dose de départ de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivis de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2 a permis d'atteindre une concentration plasmatique minimale d'adalimumab de $11,8 \pm 4,0$ mcg/mL à la semaine 2 (n = 167) et de $12,3 \pm 5,4$ mcg/mL à la semaine 4 (n = 160). À la semaine 52, une concentration plasmatique minimale de $8,0 \pm 6,1$ mcg/mL a été observée chez les patients atteints de colite ulcéreuse qui ont reçu une dose de 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines comme traitement d'entretien (n = 101). La concentration plasmatique minimale à la semaine 52 était de $10,8 \pm 7,5$ mcg/mL chez les patients atteints de colite ulcéreuse qui ont obtenu une rémission (n = 39) et de $6,2 \pm 4,2$ mcg/mL chez les patients atteints de colite ulcéreuse qui n'ont pas obtenu de rémission (n = 62).

Chez des patients atteints d'hydradénite suppurée, l'administration d'une dose de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivis de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2 a permis d'atteindre une concentration plasmatique 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 pendant le traitement par l'adalimumab administré 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 40 mg toutes les 2 semaines.

Chez les patients atteints d'uvéïte, l'administration d'une dose de départ de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivis 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 chez le sujet adulte sain, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et le délai d'obtention de la C_{max} (T_{max}) s'établissent respectivement à $4,7 \pm 1,6$ mcg/mL et 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'élève en moyenne à 64 %. Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab administré par injection intraveineuse unique est linéaire pour la gamme de doses allant de 0,5 à 10,0 mg/kg.

Distribution

Chez 5 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les valeurs des concentrations d'adalimumab dans le liquide synovial correspondaient à des valeurs allant de 31 à 96 % des concentrations dans le plasma.

Métabolisme

Aucune étude systématique 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, on s'attend à ce qu'il soit 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, on s'attend à ce qu'il soit excrété de la même manière que d'autres molécules d'IgG.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : L'adalimumab n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique 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 étudiés 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'uvéïte. En outre, il y a très peu de données sur les enfants âgés de 2 à moins de 3 ans atteints d'uvéïte.

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 démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la clairance de l'adalimumab tend à diminuer avec l'âge du patient chez les sujets ayant entre 40 et plus de 75 ans.
- **Sexe** : D'après les analyses démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et après correction des données en fonction du poids corporel, on n'a observé aucune différence liée au sexe du sujet en ce qui a trait au comportement pharmacocinétique de l'adalimumab.

- **Origine ethnique** : On ne s'attend pas à ce que la clairance des immunoglobulines diffère suivant l'appartenance ethnique du sujet. D'après les données limitées portant sur des sujets qui ne sont pas de race blanche, il n'existe aucune différence importante sur le plan pharmacocinétique entre les Blancs et les non-Blancs.
- **Insuffisance hépatique** : On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab en présence d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab en présence d'insuffisance rénale.
- **États morbides** : Le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab s'est révélé comparable chez le volontaire sain et le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. D'après les analyses démographiques de pharmacocinétique de l'adalimumab, on s'attend à ce que la clairance apparente augmente 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* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques, États pathologiques).

11 conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver les seringues préremplies, les stylos préremplis et les fioles d'Abrilada au réfrigérateur (2-8 °C). **NE PAS CONGELER**. Ne pas utiliser le produit après la date indiquée sur la boîte. Conserver dans l'emballage extérieur pour protéger le produit de la lumière.

Une seringue préremplie, un stylo prérempli ou une fiole d'Abrilada peuvent être conservés à une température maximale de 30 °C et à l'abri de la lumière pendant une seule période ne dépassant pas 30 jours. La seringue, le stylo ou la fiole doivent être conservés à une température maximale de 30 °C et mis au rebut s'ils ne sont pas utilisés durant cette période de 30 jours.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Abrilada ne contient pas d'agent de conservation; par conséquent, toute portion inutilisée du médicament doit être jetée.

Il faut jeter tout médicament restant dans la fiole et tout matériel utilisé en respectant les lois en vigueur.

Les aiguilles et les seringues souillées (y compris le stylo prérempli) ainsi que les fioles doivent être jetées dans un contenant non perforable. Il faut montrer au patient ou au prestataire de soins la bonne technique de manipulation du produit ainsi que la bonne manière de mettre les aiguilles et les seringues souillées au rebut, et les enjoindre à ne jamais réutiliser ces articles.

Le patient doit toujours vérifier auprès d'un professionnel de la santé (comme un médecin, une infirmière ou un pharmacien) pour obtenir les instructions relatives à la mise au rebut des aiguilles et des seringues souillées (y compris le stylo prérempli) ainsi que des fioles. Il doit observer toute loi provinciale ou régionale relative à la mise au rebut des aiguilles, des seringues et des fioles. **NE JAMAIS** mettre l'aiguille ou la seringue souillée (y compris le stylo prérempli) ainsi que la fiole dans les ordures ménagères ou le bac à recyclage.

- Il faut jeter les aiguilles et seringues souillées (y compris le stylo prérempli) ainsi que les fioles dans un contenant conçu spécialement à cet effet (appelé contenant pour objets pointus et tranchants), ou encore dans un contenant de plastique rigide pourvu d'un couvercle vissable ou un contenant

métallique pourvu d'un couvercle de plastique sur lequel figure la mention « seringues souillées ». Il ne faut pas utiliser de contenant en verre ou en plastique transparent.

- Il faut toujours ranger le contenant hors de la portée et de la vue des enfants.
- Quand le contenant est plein aux deux tiers, il faut en sceller le couvercle avec du ruban gommé pour éviter qu'il ne se détache, et jeter le contenant suivant les instructions du professionnel de la santé. **IL NE FAUT JAMAIS METTRE LE CONTENANT DANS LES ORDURES MÉNAGÈRES OU LE BAC À RECYCLAGE.**

À moins d'indications contraires d'un professionnel de la santé, les tampons d'alcool utilisés (non compris dans la boîte d'Abrilada) peuvent être jetés à la poubelle. Le plateau ainsi que son couvercle peuvent être recyclés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

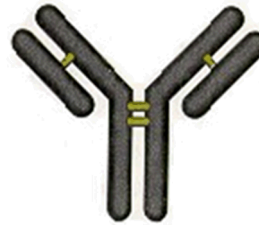
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : adalimumab

Nom chimique : Sans objet. L'adalimumab n'est pas une substance chimique. C'est un anticorps monoclonal humain recombinant, plus précisément une immunoglobuline de type G1 (IgG1).

Formule et masse moléculaires : L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant, plus précisément une immunoglobuline de type IgG1 dirigée contre le facteur de nécrose tumorale (TNF) humain. L'adalimumab possède 2 chaînes lourdes (H pour *heavy*), comprenant chacune 450 acides aminés (sans lysine C-terminale), et 2 chaînes légères (L) kappa, comprenant chacune 214 acides aminés. Ces chaînes sont liées par des ponts disulfures pour former une molécule à 4 chaînes (H₂L₂) ayant un poids moléculaire d'environ 148 kilodaltons (kDa).

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Abrilada est offert sous forme de solution stérile sans agent de conservation, pour administration sous-cutanée. La solution d'adalimumab est limpide, incolore à brun très clair, et a un pH de 5,5.

Caractéristiques du produit :

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 (IgG1) kappa, composé de 2 chaînes lourdes (H pour *heavy*) identiques et de 2 chaînes légères (L) identiques, liées par liaison covalente par 4 ponts disulfures inter-chaînes. Cet anticorps humain anti-facteur de nécrose tumorale (TNF) est produit par un processus recombinant de culture de cellules ovariennes de hamster chinois. L'adalimumab se fixe de façon sélective et avec une grande affinité au TNF humain.

14 ÉTUDES cliniques

14.1 Méthodes et données démographiques des études

Les études cliniques qui ont servi à appuyer la similarité entre Abrilada et le médicament biologique de référence sont les suivantes :

- étude clinique pharmacocinétique comparative de phase I menée chez des hommes et des femmes en bonne santé (B5381007);
- étude d'efficacité et d'innocuité comparative de phase III menée auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave qui ont eu une réponse insatisfaisante au méthotrexate (B5381002).

Un aperçu de la méthodologie et des caractéristiques démographiques des patients participants est présenté dans le **tableau 20** pour chacune des études cliniques.

Tableau 20. Résumé des méthodes et des données démographiques

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche/ É.-T.)	Sexe (%)*
B5381007	Étude multicentrique (ouverte au promoteur), à répartition aléatoire et à double insu	Abrilada ou Humira-EU ou Humira-US : 40 mg, voie sous-cutanée au moyen d'une seringue préremplie, dose unique	¹ A = 121 ² B = 122 ³ C = 119	¹ A = 31,4 (18-45/7,4) ² B = 30,4 (18-45/7,6) ³ C = 30,2 (18-45/7,8)	¹ A = H : 74 (61,2); F : 47 (38,8) ² B = H : 76 (62,3); F : 46 (37,7) ³ C = H : 78 (65,5); F : 41 (34,5)
B5381002	Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec agent actif sur la polyarthrite rhumatoïde évolutive	Abrilada ou Humira-EU : 40 mg q 2 sem, voie sous-cutanée au moyen d'une seringue préremplie, 78 semaines	GT1 = 597 GT2 = 552 GT3 = 507	GT1 = 52,5(13,2) GT2 = 52,4 (13,3) GT3 = 52,1 (13,3)	GT1 = H : 127 (21,3); F : 470 (78,7) GT2 = H : 120 (21,7); F : 432 (78,3) GT3 = H : 111 (21,9); F : 396 (78,1)

Abréviations – EU : Union européenne; q 2 sem. : toutes les 2 semaines; US : États-Unis; * Les données sur le sexe sont exprimées sous forme de pourcentage du nombre total de sujets; ¹A : groupe recevant le PF-06410293; ²B : groupe recevant l'adalimumab-US; ³C : groupe recevant l'adalimumab-EU; GT : groupe de traitement; É.-T. : écart-type.

14.2 Résultats des études

Voir 14.3 Études de biodisponibilité comparatives.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Étude pharmacocinétique comparative B5381007

Tableau 21. Étude pharmacocinétique comparative avec administration d'une dose unique à des volontaires en bonne santé (étude B5381007)

Adalimumab (1 x 40 mg par voie sous-cutanée) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Abrilada¹	Humira-EU²	Rapport des moyennes géométriques (%)³	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (mcg*h/mL)	2152 2439 (39 %)	2034 2229 (36 %)	105,8	94,6-118,4
ASC _{inf} (mcg*h/mL)	2866 3113 (40 %)	2718 2886 (33 %)	105,4	96,4-115,3
C _{max} (mcg/mL)	4,30 4,50 (29 %)	3,85 4,06 (30 %)	111,8	104,5-119,5
T _{max} ⁴ (h)	120 (24-362)	143 (24-336)		
T _½ (h) ⁵	351,5 (54 %)	362,4 (55 %)		

1. n = 120 pour l'ASC_t, la C_{max} et le T_{max}; n = 103 pour l'ASC_{inf} et la T_½. Pour l'ASC_t, la C_{max} et le T_{max}, une évaluation a posteriori a été effectuée afin d'inclure tous les sujets pour lesquels on disposait d'au moins 2 mesures évaluables de la concentration après l'administration révélant une diminution de la concentration d'une évaluation à la suivante.

2. n = 119 pour l'ASC_t, la C_{max} et le T_{max}; n = 102 pour l'ASC_{inf} et la T_½. Pour l'ASC_t, la C_{max} et le T_{max}, une évaluation a posteriori a été effectuée afin d'inclure tous les sujets pour lesquels on disposait d'au moins 2 mesures évaluables de la concentration après l'administration révélant une diminution de la concentration d'une évaluation à la suivante.

3. Moyenne des moindres carrés, estimée au moyen d'une analyse de la variance, le traitement correspondant à l'effet fixe.

4. Le T_{max} est exprimé sous forme de médiane (min.-max.) seulement.

5. La T_½ est exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

Abréviations – ASC : aire sous la courbe; C_{max} : concentration plasmatique maximale; CV : coefficient de variation; T_½ : demi-vie; T_{max} : temps pour atteindre la C_{max}.

Études comparatives sur l'efficacité

Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte

L'étude B5381002 était un essai multinational à 2 groupes de traitement parallèles, à double insu et à répartition aléatoire visant à comparer l'innocuité, l'efficacité, la pharmacocinétique populationnelle et l'immunogénicité d'Abrilada à celles d'Humira-EU en association avec le méthotrexate pour le traitement de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave qui avaient présenté une réponse insuffisante au méthotrexate. Les investigateurs prévoient recruter 560 patients, mais dans les faits, 597 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement et 596 patients l'ont réellement reçu. Les patients admissibles ont été répartis aléatoirement (selon un rapport de 1:1) dans l'un des 2 groupes de traitement afin de recevoir Abrilada ou Humira-EU. Les médicaments expérimentaux ont été administrés durant 3 périodes de traitement.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients obtenant une amélioration de 20 % ou plus selon les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR20) à la 12^e semaine de traitement. Ce critère a été évalué par une estimation ponctuelle de la différence entre les 2 groupes de traitement (Abrilada et Humira-EU) avec des intervalles de confiance (IC) à 95 % et à 90 %.

Résultats des études

L'analyse du critère d'évaluation principal (réponse ACR20 à 12 semaines) a été effectuée en imputant une non-réponse aux données manquantes (méthode d'imputation des non-répondeurs). Le **tableau 22** présente la comparaison des traitements dans la population en ITT, les données manquantes ayant été considérées comme des non-réponses.

Tableau 22. Méthode binomiale exacte pour la mesure du taux de réponse ACR20 à 12 semaines avec imputation des données manquantes aux non-répondeurs, population en ITT – 1^{re} période de traitement (IC à 95 % et à 90 %)

Visite	Abrilada (N = 297) n (%)	Humira-EU (N = 300) n (%)	Différence dans le taux de réponse ACR20 (Abrilada/Humira-EU) (%)		
			Estimation ponctuelle	IC à 95 %	IC à 90 %
12 ^e semaine	203 (68,4)	214 (71,3)	-2,98	(de -10,38 à 4,44)	(de -9,25 à 3,28)

Les patients qui ont abandonné leur traitement prématurément (avant la 12^e semaine) ou qui ont manqué l'évaluation de la 12^e semaine pour quelque raison que ce soit ont été considérés comme des non-répondeurs lors de l'évaluation de la réponse ACR20 à 12 semaines.

Abréviations – ACR : American College of Rheumatology; EU : Union européenne; IC : intervalle de confiance; ITT : intention de traiter; n : nombre de patients présentant une réponse ACR20.

a) Le score statistique a été la principale méthode employée pour l'analyse principale.

Les intervalles de confiance bilatéraux à 95 % de la différence entre les traitements étaient entièrement compris à l'intérieur de la marge symétrique allant de -14 % à 14 %.

Études comparatives sur l'innocuité

La nature, la fréquence et la gravité des manifestations indésirables étaient comparables dans les groupes traités par l'agent biosimilaire et dans les groupes traités par l'agent biologique de référence.

14.4 Immunogénicité

Les marges d'immunogénicité d'Abrilada et d'Humira (préparation fabriquée en Union européenne et préparation fabriquée aux États-Unis) ont été évaluées auprès de volontaires en bonne santé et de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave. Dans les essais cliniques, aucune différence d'importance clinique n'a été notée entre Abrilada et Humira pour ce qui est du pourcentage de patients porteurs d'anticorps anti-médicament (AAM) et présentant des effets indésirables d'origine immunitaire.

Les résultats des essais cliniques montrent que la marge d'immunogénicité d'Abrilada est comparable à celle d'Humira.

14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

Méthodes et données démographiques

On a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab dans le cadre de 5 études à double insu et à répartition aléatoire portant sur des patients d'au moins 18 ans et 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 (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).

Le **tableau 23** résume les études cliniques comparatives ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde évolutive.

Tableau 23. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans)	Sexe (% de femmes)
DE009 (PR I)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire	Adalimumab à 20, 40 ou 80 mg; q 2 sem.	200	54,8 ± 11,9	75,5
		Placebo Voie sous-cutanée 24 semaines	60	55,2 ± 10,9	83,3
DE011 (PR II)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire	Adalimumab à 20 ou 40 mg; q 1 sem. ou q 2 sem.	434	53,0 ± 12,3	77,4
		Placebo Voie sous-cutanée 26 semaines	110	53,5 ± 13,2	77,3

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans)	Sexe (% de femmes)
DE019 (PR III)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire	Adalimumab à 20 mg q 1 sem. ou à 40 mg q 2 sem.	419	56,2 ± 12,1	75,9
		Placebo Voie sous-cutanée 52 semaines	200	55,6 ± 12,0	73,0
	Phase de prolongation ouverte	Adalimumab à 40 mg q 2 sem. pendant un maximum de 10 ans	457	55,7 ± 12,02	74,7
DE031 (PR IV)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire	Adalimumab à 40 mg q 2 sem.	315	55,2 ± 12,7	80,0
		Placebo Voie sous-cutanée 24 semaines	315	55,7 ± 12,4	79,7
DE009, DE011, DE019, DE031 réunies	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire	Adalimumab	1368	54,7 ± 12,3	77,3
		Placebo	685	55,3 ± 12,3	77,7
DE013 (PR V)	Comparative avec traitement de référence, multicentrique, à double insu et avec groupes parallèles, de phase III	Adalimumab à 40 mg q 2 sem.	274	52,1 ± 13,5	77,4
		Adalimumab à 40 mg q 2 sem. + MTX q 1 sem.	268	51,9 ± 14,0	72,0
		MTX q 1 sem. Voies sous-cutanée et orale 104 semaines	257	52,0 ± 13,1	73,9

Abréviations – MTX : méthotrexate; PR : polyarthrite rhumatoïde; q 1 sem. : toutes les semaines; q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

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 + méthotrexate) et 52,0 ans (groupe méthotrexate). 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 + méthotrexate). Comme les caractéristiques démographiques de la maladie permettaient de le prévoir, les participants étaient surtout de sexe féminin, le pourcentage de participantes se situant entre 73,0 % (groupe placebo, étude DE019) et 83,3 % (groupe placebo, étude DE009). De même, le pourcentage de participantes à l'étude DE013 se situait entre 72,0 % (groupe adalimumab + méthotrexate) et 77,4 % (groupe adalimumab). Il s'agissait surtout de patients de race blanche, le

pourcentage de Blancs variant entre 75,0 % (groupe placebo, étude DE009) et 99,1 % (groupe placebo, étude DE011). Le pourcentage de Blancs dans l'étude DE013 variait entre 93,3 % (groupe adalimumab + méthotrexate) et 94,2 % (groupe méthotrexate). Le fort pourcentage de participants de race blanche à l'étude DE011 correspond bien à la population des régions 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. On n'a décelé aucune différence notable entre les études en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées.

Description des études cliniques

Dans l'ensemble, on a évalué l'emploi de l'adalimumab chez plus de 3000 participants aux études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde. Certains patients ont reçu le traitement pendant un maximum de 10 ans. L'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre de 5 études comparatives 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 antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM) avait échoué et qui ne répondaient pas de manière satisfaisante au traitement par le méthotrexate.

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, de 20 ou 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée en monothérapie, toutes les 2 semaines ou toutes les semaines pendant 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 méthotrexate. 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, pendant une période allant jusqu'à 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 pendant cette étude. Après 52 semaines de traitement, 457 patients ont participé à une phase de prolongation ouverte comportant l'administration de 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines pour un maximum de 10 ans. Au total, 202 patients ont participé à cette étude pendant 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 structurelles 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 14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence, Adultes, 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 physiques fonctionnelles. Pour en savoir plus sur l'innocuité chez ces patients, voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 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 qu'on a laissé 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 et qui n'avaient jamais reçu de

méthotrexate. Elle a servi à comparer l'efficacité de l'adalimumab en association avec le méthotrexate à celle du méthotrexate 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 pour recevoir soit l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec du méthotrexate, soit l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines en monothérapie, soit le méthotrexate seul toutes les semaines, pendant 104 semaines.

Résultats des études

Réponse clinique

Études DE009, DE011 et DE019

Le pourcentage de patients traités par l'adalimumab chez qui on a observé une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70 était uniforme dans les 3 études. Les résultats de ces 3 études sont résumés au **tableau 24**.

Tableau 24. Réponses ACR dans le cadre des études comparatives avec placebo sur la polyarthrite rhumatoïde (pourcentage de patients)

Réponse		Étude DE009*		Étude DE011*			Étude DE019*	
		Placebo + MTX n = 60	Adalimumab 40 mg q 2 sem. + MTX n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab 40 mg q 2 sem. n = 113	Adalimumab 40 mg q 1 sem. n = 103	Placebo + MTX n = 200	Adalimumab 40 mg q 2 sem. + MTX n = 207
ACR20	6 mois	13,3 %	65,1 %**	19,1 %	46,0 %**	53,4 %**	29,5 %	63,3 %**
	12 mois	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	24,0 %	58,9 %**
ACR50	6 mois	6,7 %	52,4 %**	8,2 %	22,1 %**	35,0 %**	9,5 %	39,1 %**
	12 mois	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	9,5 %	41,5 %**
ACR70	6 mois	3,3 %	23,8 %**	1,8 %	12,4 %**	18,4 %**	2,5 %	20,8 %**
	12 mois	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	4,5 %	23,2 %**

* Étude DE009 à la semaine 24, étude DE011 à la semaine 26 et étude DE019 aux semaines 24 et 52.

** $p < 0,01$ pour l'adalimumab, comparativement au placebo.

Abréviations – ACR : American College of Rheumatology; MTX : méthotrexate; q 1 sem. : toutes les semaines; q 2 sem. : toutes les 2 semaines; s.o. : sans objet.

Les résultats relatifs à chacun des critères de réponse ACR pris en considération pendant les études DE011 et DE019 figurent au **tableau 25**. Les taux de réponse ACR et l'amélioration associée à tous les critères de réponse ACR ont été maintenus jusqu'à la 104^e semaine. 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 ACR70 qui s'est maintenue pendant une période de 6 mois. Les taux de réponse ACR sont demeurés semblables pendant une période allant jusqu'à 5 ans chez les patients qui ont continué à recevoir l'adalimumab dans le cadre du volet de prolongation ouverte de l'étude DE019.

Tableau 25. Résultats relatifs aux critères de réponse ACR pris en considération durant les études DE011 et DE019

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

[†] Échelle visuelle analogique; 0 = la moins évolutive, 10 = la plus évolutive.

[‡] 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 du patient quant aux points suivants : s'habiller et faire sa toilette, se lever, se nourrir, marcher, atteindre, saisir, avoir une bonne hygiène et poursuivre des activités quotidiennes.

* $p < 0,001$ pour l'adalimumab, comparativement au placebo, fondée sur la variation moyenne des valeurs de départ.

Abréviations – CRP : protéine C réactive; MTX : méthotrexate; q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

La courbe de réponse ACR20 en fonction du temps écoulé obtenue pendant l'étude DE019 est illustrée à la **figure 2**. Durant l'étude DE019, 85 % des patients qui satisfaisaient aux critères de réponse ACR20 à la 24^e semaine les remplissaient encore à la 52^e semaine. Dans le cas des études DE009 et DE011, les courbes de réponse ACR20 en fonction du temps écoulé étaient comparables.

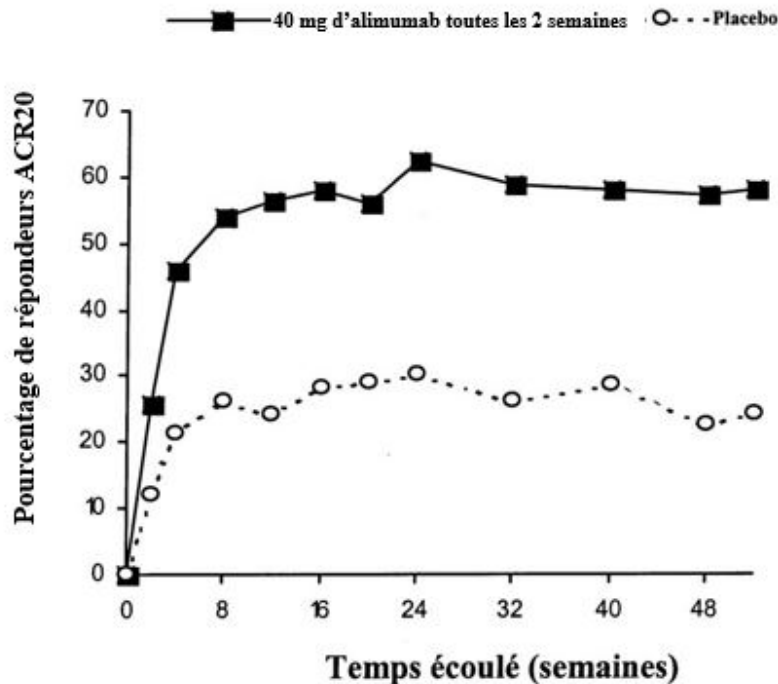


Figure 2. Étude DE019 : courbe de réponse ACR20 sur 52 semaines

Dans le cadre de la phase de prolongation ouverte de l'étude DE019, les réponses ACR20, ACR50 et ACR70 observées se sont maintenues à 5 et à 10 ans. En tout, 114 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 ACR20; 72 patients (63,2 %), une réponse ACR50 et 41 patients (36 %), une réponse ACR70. En tout, 81 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 ACR20; 56 patients (69,1 %), une réponse ACR50 et 43 patients (53,1 %), une réponse ACR70.

Étude DE031

Durant l'étude DE031, 53 % des patients qui recevaient 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en sus des soins habituels et 35 % des patients qui recevaient le placebo et les soins habituels remplissaient les critères de réponse ACR20 à la 24^e semaine ($p < 0,001$). On n'a observé aucun effet indésirable particulièrement associé à l'emploi concomitant de l'adalimumab et d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie.

Pendant les 4 études, les patients traités (groupe adalimumab) ont satisfait aux critères de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 plus rapidement et plus souvent que les témoins (groupe placebo). Durant l'étude DE009, on a observé une différence statistiquement significative entre les patients traités par l'adalimumab et les témoins (26,0 et 5,0 % respectivement) quant à l'obtention de la réponse ACR20 dès la 1^{re} semaine (1^{re} évaluation prévue). De même, pendant les études DE011, DE019 et DE031, une différence statistiquement significative quant à la réponse ACR20 a été relevée à la 2^e semaine

(1^{re} évaluation prévue) entre les patients traités par l’adalimumab (36,4, 29,1 et 33,7 %, respectivement) et les témoins (7,3, 13,0 et 8,6 %, respectivement). De même, les délais d’obtention des réponses ACR50 et 70 se comparaient chez les participants aux 4 études.

Étude DE013

Dans l’étude DE013 menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce qui n’avaient jamais reçu de méthotrexate, le traitement d’association adalimumab et méthotrexate a permis d’obtenir des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu’avec le méthotrexate en monothérapie à la 52^e semaine, et les réponses se sont maintenues jusqu’à la 104^e semaine. Les réponses cliniques dans l’étude DE013 sont présentées au **tableau 26**.

À la 52^e semaine, on a observé chez les patients traités par l’association adalimumab et méthotrexate une amélioration pour chacun des critères de réponse ACR, qui s’est maintenue jusqu’à la 104^e semaine.

Au cours de la période de 2 ans qu’a duré l’étude, 48,5 % des patients qui recevaient le traitement d’association adalimumab et méthotrexate ont obtenu une réponse clinique importante (réponse ACR70 qui s’est maintenue pendant 6 mois consécutifs), comparativement à 27,2 % des patients qui prenaient le méthotrexate en monothérapie ($p < 0,001$).

Tableau 26. 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 (%)
ACR20	52 ^e semaine	62,6	54,4	72,8
	104 ^e semaine	56,0	49,3	69,4
ACR50	52 ^e semaine	45,9	41,2	61,6
	104 ^e semaine	42,8	36,9	59,0
ACR70	52 ^e semaine	27,2	25,9	45,5
	104 ^e semaine	28,4	28,1	46,6
Réponse clinique importante ^c		27,2	24,5	48,5

a) $p < 0,05$ pour l’association adalimumab + MTX, comparativement au méthotrexate seul pour l’ACR20.

$p < 0,001$ pour l’association adalimumab + MTX, comparativement au méthotrexate seul pour les ACR50 et 70 et la réponse clinique importante.

b) $p < 0,001$ pour l’association adalimumab + MTX, comparativement à l’adalimumab seul.

c) La réponse clinique importante est définie comme l’obtention d’une réponse ACR70 maintenue pendant une période de 6 mois consécutifs.

Abréviations – ACR : American College of Rheumatology; MTX : méthotrexate.

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

Les scores relatifs au DAS28 pour l’étude DE013 sont présentés au **tableau 27**.

Tableau 27. Variation par rapport aux valeurs de départ du DAS28 à la 52^e semaine et à la 104^e semaine dans le cadre de l'étude DE013 (répartition aléatoire de tous les sujets)

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

a) $p < 0,001$ pour l'association adalimumab + MTX, comparativement au méthotrexate seul.

b) $p < 0,001$ pour l'association adalimumab + MTX, comparativement à l'adalimumab seul.

Abréviations – DAS : score à l'indice d'activité de la maladie (*Disease Activity Score*); É.-T. : écart-type;

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, on a évalué les lésions articulaires structurales par radiographie et la variation, après 12 mois de traitement (comparativement aux valeurs de départ), du score total de Sharp et des scores attribués aux sous-échelles d'érosion et de pincement de l'interligne articulaire (PIA). Au début de l'étude, le score total médian de Sharp s'établissait à environ 55 dans le groupe placebo et celui qui recevait 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines. Les résultats obtenus après 12 mois figurent au **tableau 28**. D'après les clichés radiologiques, la polyarthrite rhumatoïde avait moins évolué au bout de 52 semaines chez les sujets qui recevaient l'adalimumab et le méthotrexate que chez ceux qui prenaient le méthotrexate seul.

Tableau 28. Étude DE019 : variation moyenne sur 12 mois observée sur les radiographies avec le traitement de base par le méthotrexate

RDOD	Placebo + MTX	Adalimumab ^a + MTX	Adalimumab ^a + MTX et placebo + MTX (IC à 95 % ^{**})	Valeur p
	n = 200	n = 207		
Variation du score total de Sharp modifié (moyenne)	2,7	0,1	-2,6 (1,4-3,8)	< 0,001*
Variation du score, érosions (moyenne)	1,6	0	-1,6 (0,9-2,2)	< 0,001
Variation du score, PIA (moyenne)	1	0,1	-0,9 (0,3-1,4)	0,002

a) 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines.

* Fondée sur l'analyse de covariance.

** IC à 95 % relatifs aux différences entre le MTX et l'adalimumab quant à la variation des scores.

Abréviations – IC : intervalle de confiance; MTX : méthotrexate; PIA : pincement de l’interligne articulaire; RDOD : méthode du remplacement par la dernière observation disponible.

D’après les données de la phase de prolongation ouverte de l’étude DE019, le ralentissement de l’évolution des lésions structurelles s’est maintenu pendant 8 et 10 ans dans un sous-ensemble de patients. Après 8 ans, 81 des 207 patients traités au départ à raison de 40 mg d’adalimumab toutes les 2 semaines ont fait l’objet d’une évaluation radiographique. Parmi ceux-ci, 59,3 % (48 patients) n’ont présenté aucune évolution des lésions structurelles, telle que définie par une variation du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport aux valeurs de départ. Après 10 ans, 79 des 207 patients traités au départ à raison de 40 mg d’adalimumab toutes les 2 semaines ont fait l’objet d’une évaluation radiographique. Parmi ceux-ci, 50,6 % (40 patients) n’ont présenté aucune évolution des lésions structurelles, telle que définie par une variation du score total 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 la polyarthrite rhumatoïde en moyenne depuis moins de 9 mois et n’avaient pas pris de méthotrexate auparavant. Les lésions articulaires structurelles ont été évaluées par radiographie et par la variation du score total de Sharp modifié. Les résultats à la 52^e semaine sont présentés au **tableau 29**. On a observé une différence statistiquement significative dans la variation du score total de Sharp modifié et les scores relatifs à l’érosion osseuse et au pincement de l’interligne articulaire à la 52^e semaine, qui s’est maintenue à la 104^e semaine.

Tableau 29. Variation moyenne observée sur les radiographies (intervalle de confiance à 95 %) dans le cadre de l’étude DE013

Réponse		MTX ^a n = 257	Adalimumab ^{a,b} n = 274	Adalimumab + MTX n = 268
52 ^e semaine	Score total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)
	Score, érosions	3,7 (2,7-4,8)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)
	Score, PIA	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0,0-1,0)
104 ^e semaine	Score total de Sharp	10,4 (7,7-13,2)	5,5 (3,6-7,4)	1,9 (0,9-2,9)
	Score, érosions	6,4 (4,6-8,2)	3,0 (2,0-4,0)	1,0 (0,4-1,6)
	Score, PIA	4,1 (2,7-5,4)	2,6 (1,5-3,7)	0,9 (0,3-1,5)

a) $p < 0,001$ pour l’association adalimumab + MTX, comparativement au MTX seul à la 52^e semaine et à la 104^e semaine et pour l’association adalimumab + MTX, comparativement à l’adalimumab seul à la 104^e semaine.

b) $p < 0,01$ pour l’association adalimumab + MTX, comparativement à l’adalimumab seul à la 52^e semaine.

Abréviations – MTX : méthotrexate; PIA : pincement de l’interligne articulaire.

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

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

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 qui recevaient l'adalimumab que chez ceux qui recevaient le placebo, tout comme celle des résultats relatifs à l'état de santé liés à la polyarthrite rhumatoïde, évalués au moyen du questionnaire *Short Form Health Survey* (SF-36). Cette amélioration visait tant le sommaire des aspects physiques que le sommaire des aspects mentaux.

À la 52^e semaine 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 qui recevaient l'adalimumab et de -0,25 (de -0,33 à -0,17) chez ceux qui recevaient le placebo et le méthotrexate ($p < 0,001$). 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 52^e semaine (pendant le volet à double insu de l'étude), cette amélioration était soutenue jusqu'à la 104^e semaine (pendant le volet ouvert de l'étude); cette amélioration a été maintenue chez une proportion semblable de patients jusqu'à la 260^e semaine (5 ans) et la 520^e semaine (10 ans). Après 5 ans, le pourcentage de sujets présentant une amélioration de 0,22, de 0,50, de 0,75 et de 1,0 au questionnaire HAQ était de 76,5, 60,0, 47,5 et 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, le pourcentage de sujets présentant une amélioration de 0,22, de 0,50, de 0,75 et de 1,0 au questionnaire HAQ était de 73,8 (n = 110), 57,0 (n = 85), 44,3 (n = 66) et 26,2 % (n = 39), respectivement. L'amélioration des résultats évalués au moyen du questionnaire SF-36 a été mesurée et a persisté jusqu'à la 156^e semaine (3 ans).

Dans le cadre de l'étude DE013, étude comparative avec traitement de référence chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce, on a observé une amélioration plus importante ($p < 0,001$) de l'indice d'invalidité HAQ et des résultats relatifs à la composante des aspects physiques au questionnaire SF-36 avec le traitement d'association adalimumab et méthotrexate qu'avec le traitement par le méthotrexate seul à la 52^e semaine, amélioration qui s'est maintenue jusqu'à la 104^e semaine.

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

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité de l'adalimumab a été évaluée chez 413 patients dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire. L'étude principale a porté sur 313 patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique modérément à 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 méthotrexate au moment de la répartition aléatoire des sujets. L'adalimumab a été administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, pendant 24 semaines. Le **tableau 30** résume les études cliniques comparatives ayant porté sur des patients atteints de rhumatisme psoriasique évolutif.

Tableau 30. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement du rhumatisme psoriasique

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans)	Sexe (% de femmes)
M02-518 (RP I)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation du MTX et l'étendue des lésions psoriasiques ($\geq 3\%$ ou $< 3\%$ de la surface corporelle)	Adalimumab, 40 mg q 2 sem. Placebo Voie sous-cutanée 24 semaines	151	48,6 \pm 12,5	43,7
			162	49,2 \pm 11,1	45,1
M02-570 (RP II)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation d'ARMM ou non	Adalimumab, 40 mg q 2 sem. Placebo Voie sous-cutanée 24 semaines	51	50,4 \pm 11,0	43,1
			49	47,7 \pm 11,3	49,0
M02-518 et M02-570	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et stratification selon l'utilisation de MTX (étude I) et d'ARMM (étude II)	Adalimumab, 40 mg q 2 sem. Placebo Voie sous-cutanée 24 semaines	202 211	49,1 \pm 12,2 48,9 \pm 11,2	43,6 46,0

Abréviations – ARMM : antirhumatismal modificateur de la maladie; MTX : méthotrexate; q 2 sem. : toutes les 2 semaines; RP : rhumatisme psoriasique.

L'âge moyen dans les 2 études 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 patients de race blanche, le pourcentage de Blancs variant entre 93,8 % (groupe

placebo, étude M02-518) et 98,0 % (groupe adalimumab, étude M02-570). On n’a décelé aucune différence notable entre les études en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques analysées. Après avoir terminé les 2 études, 383 patients ont participé à une étude de prolongation ouverte (**tableau 31**) pour recevoir l’adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines.

Tableau 31. Résumé de l’étude clinique ouverte étayant l’innocuité et l’efficacité à long terme de l’adalimumab dans le traitement du rhumatisme psoriasique

N° de l’étude	Méthodologie	Posologie, voie d’administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de femmes)
M02-537 (RP III)	Multinationale, multicentrique, ouverte, de prolongation des études M02-518 et M02-570	Adalimumab, 40 mg q 2 sem. Voie sous-cutanée 120 semaines ou jusqu’à la commercialisation de l’adalimumab pour le traitement du rhumatisme psoriasique, selon la date la plus lointaine	395	49,0 ± 11,7 (20,0-88,0)	44,6

Abréviations – q 2 sem. : toutes les 2 semaines; RP : rhumatisme psoriasique.

Description des études cliniques

L’étude M02-518 portait sur l’évaluation de l’efficacité et de l’innocuité de l’adalimumab administré seul ou en association avec du méthotrexate chez des sujets atteints de rhumatisme psoriasique modérément à fortement évolutif, qui n’avaient pas répondu de façon satisfaisante ou 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 antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM, à l’exception de la cyclosporine et du tacrolimus) chez des sujets atteints de rhumatisme psoriasique modérément à 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 administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique qui avaient terminé les études comparatives 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 32** et le **tableau 33**. Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique qui ont reçu l’adalimumab, les réponses cliniques étaient observables au cours de la 1^{re} visite (après 2 semaines), significatives à la semaine 12 et se sont maintenues à la semaine 24 durant la phase à double insu de l’étude. Le **tableau 35** présente des données issues de l’étude ouverte présentement en cours sur l’atténuation des atteintes arthritiques du rhumatisme psoriasique.

On a évalué l'indice PASI (étendue et gravité des lésions psoriasiques [*Psoriasis Area and Severity Index*]) chez les patients dont les lésions psoriasiques touchaient au moins 3 % de la surface corporelle. L'adalimumab a atténué les lésions psoriasiques cutanées chez ces patients, comparativement au placebo, comme en témoignent les réponses PASI. Des résultats semblables ont été observés lorsque l'adalimumab était administré avec ou sans méthotrexate. Vu que l'étude comportait un nombre restreint de patients atteints de rhumatisme psoriasique accompagné de psoriasis modéré à grave, davantage de données sont nécessaires pour mesurer adéquatement la réponse PASI obtenue avec l'adalimumab.

Tableau 32. Réponses ACR et PASI dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-518) (pourcentage de patients)

Réponse		Placebo n = 162	Adalimumab [†] n = 151
ACR20	12 ^e semaine	14 %	58 %
	24 ^e semaine	15 %	57 %
ACR50	12 ^e semaine	4 %	36 %
	24 ^e semaine	6 %	39 %
ACR70	12 ^e semaine	1 %	20 %
	24 ^e semaine	1 %	23 %
Réponse		Placebo n = 69	Adalimumab [†] n = 69
PASI 50	12 ^e semaine	15 %	72 %
	24 ^e semaine	12 %	75 %
PASI 75	12 ^e semaine	4 %	49 %
	24 ^e semaine	1 %	59 %

[†] $p < 0,001$ pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab et le placebo.

Abréviations – ACR : American College of Rheumatology; PASI : indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*).

Tableau 33. Paramètres de mesure de l'évolutivité du rhumatisme psoriasique (étude M02-518)

Paramètre moyen (médiane)	Placebo [†] n = 162		Adalimumab ^{††} n = 151	
	Départ	24 ^e semaine	Départ	24 ^e semaine
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 par le médecin ^a	53,2 (53,0)	46,0 (48,0)	53,5 (54,0)	21,4 (16,0)
Évaluation globale par le patient ^a	47,2 (49,0)	47,6 (49,0)	47,5 (48,0)	24,2 (18,5)
Douleur ^a	47,6 (47,5)	47,9 (49,0)	50,6 (53,0)	25,4 (19,0)

Paramètre moyen (médiane)	Placebo [†] n = 162		Adalimumab ^{†‡} n = 151	
	Départ	24 ^e semaine	Départ	24 ^e semaine
Indice d'invalidité (HAQ) ^b	1,0 (1,0)	0,9 (0,8)	1,0 (0,9)	0,6 (0,4)
Taux de CRP (mg/dL) ^c	1,4 (0,8)	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)	0,5 (0,2)

† À l'analyse des données présentées, le nombre correspondant à n à la 24^e semaine pourrait être inférieur à 162 pour le placebo ou à 151 pour l'adalimumab.

‡ $p < 0,001$, comparaison entre l'adalimumab et le placebo, fondée sur les variations des moyennes.

a) Échelle visuelle analogique : 0 = la moins évolutive, 100 = la plus évolutive.

b) 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 du patient quant aux points suivants : s'habiller et faire sa toilette, se lever, se nourrir, marcher, atteindre, saisir, maintenir une bonne hygiène et poursuivre des activités quotidiennes.

c) Valeurs minimale et maximale normales des taux de CRP : 0 et 0,287 mg/dL.

Abréviations – CRP : protéine C réactive; HAQ : questionnaire d'évaluation de l'état de santé (*Health Assessment Questionnaire*).

Évaluation radiographique de la réponse

Dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, on a évalué l'évolution des lésions articulaires structurales aux poignets, aux mains et aux pieds au début de l'étude et à la semaine 24 durant la phase à double insu où les patients recevaient soit l'adalimumab, soit un placebo, et à la semaine 48 durant la phase ouverte de l'étude où tous les patients recevaient l'adalimumab au su. Le score total de Sharp modifié, qui tenait compte des articulations interphalangiennes distales (et qui est différent du score total 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 total 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 traités par le placebo. Comme le montre le **tableau 34**, la variation moyenne par rapport aux valeurs de départ des scores relatifs à l'érosion articulaire et au pincement de l'interligne articulaire (PIA) était significativement plus importante chez les patients traités par l'adalimumab que chez ceux traités par le placebo. Comme pour d'autres anti-TNF, la variation médiane des scores de Sharp chez les patients des 2 groupes était de 0.

Tableau 34. Variation moyenne observée sur les radiographies à la 24^e semaine dans le cadre de l'étude comparative avec placebo sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-518)[†]

Réponse	Placebo n = 152	Adalimumab n = 144	Valeur p
Score total de Sharp	1	-0,2	< 0,001
Score, érosions	0,6	0	< 0,001
Score, PIA	0,4	-0,2	< 0,001

† Analyse réalisée chez les patients dont on avait les clichés radiographiques au début de l'étude et à la 24^e semaine.

Abréviations – PIA : pincement de l'interligne articulaire.

Semaine 48

À la semaine 48, les patients traités par l'adalimumab ont obtenu une inhibition de l'évolution des lésions articulaires structurelles plus marquée que celle des patients traités par le placebo à la semaine 24, telle que mise en évidence par les radiographies (**tableau 35**).

Tableau 35. Variation du score total de Sharp modifié[‡] observée dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique (étude M02-537)

Réponse		Placebo n = 141	Adalimumab n = 133	
		24 ^e semaine	24 ^e semaine	48 ^e semaine
Score total de Sharp modifié	Valeur de départ moyenne	22,1	23,4	23,4
	Variation moyenne ± É.-T.	0,9 ± 3,06	-0,1 ± 1,69**	0,1 ± 2,74**
	Variation (min.-max.)	-3,5-22,0	-6,8-12,5	-5,9-24,2
Score, érosions	Valeur de départ moyenne	11,8	12,4	12,4
	Variation moyenne ± É.-T.	0,5 ± 1,91	0,0 ± 0,91**	0,1 ± 1,79*
	Variation (min.-max.)	-2,2-14,5	-2,2 à 7,5	-4,4-16,5
Score, PIA	Valeur de départ moyenne	10,4	11,0	11,0
	Variation moyenne ± É.-T.	0,4 ± 1,60	-0,1 ± 1,06**	0,0 ± 1,33**
	Variation (min.-max.)	-3,5-10,2	-5,7-5,0	-4,0-7,7

* $p < 0,05$ pour la différence entre l'adalimumab à la semaine 48 et le placebo à la semaine 24 (analyse primaire).

** $p < 0,001$ pour la différence entre l'adalimumab à la semaine 48 et le placebo à la semaine 24 (analyse primaire).

‡ Imputation des résultats des radiographies lorsque moins de 50 % des clichés radiographiques étaient évaluables.

Abréviations – É.-T. : écart-type; PIA : pincement de l'interligne articulaire.

Réponse relative aux capacités physiques fonctionnelles

Dans le cadre d'une étude sur le rhumatisme psoriasique, on a évalué l'invalidité et les capacités physiques fonctionnelles des patients 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 à celle observée chez ceux qui avaient reçu le placebo, entre le début de l'étude et la 24^e semaine, qui s'est maintenue pendant une période pouvant aller jusqu'à 84 semaines (**tableau 36** et **tableau 37**).

Tableau 36. Indice d'invalidité HAQ (analyse complète des données) (étude M02-518)

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

* Statistiquement significative pour une valeur $p = 0,001$.

a) Valeur p pour les différences entre les groupes de traitement calculée à partir d'un modèle d'analyse de la variance de l'utilisation de méthotrexate et de l'étendue du psoriasis ($\geq 3\%$ de la surface corporelle, $< 3\%$ de la surface corporelle) comme facteurs.

Abréviations – É.-T. : écart-type; HAQ : questionnaire sur l'état de santé (*Health Assessment Questionnaire*); q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Tableau 37. Variation moyenne observée par rapport aux valeurs de départ de l'indice d'invalidité HAQ par visite (sujets de l'étude M02-518 ayant reçu l'adalimumab après répartition aléatoire)

Visite	n	Valeur de départ ^a moyenne	Valeur moyenne à la visite	Variation par rapport aux valeurs de départ		
				Valeur moyenne	Écart-type	Min.-max.
Semaine 24	137	1,0	0,6	-0,4	0,48	-1,8-1,1
Semaine 26	137	1,0	0,5	-0,4	0,50	-2,1-0,9
Semaine 30	137	1,0	0,6	-0,4	0,49	-1,9-1,0
Semaine 36	137	1,0	0,6	-0,4	0,50	-1,9-1,1
Semaine 42	135	1,0	0,6	-0,4	0,50	-1,9-1,0
Semaine 48	134	1,0	0,6	-0,4	0,54	-2,3-0,9
Semaine 60	132	1,0	0,5	-0,4	0,49	-1,9-0,6
Semaine 72	129	1,0	0,6	-0,4	0,49	-1,9-0,6
Semaine 84	79	0,9	0,5	-0,4	0,49	-1,9-0,8

Remarque : L'échelle de valeurs de l'indice d'invalidité HAQ va de 0 à 3; plus le score est élevé, plus les capacités physiques fonctionnelles sont limitées.

a) Dernière évaluation avant la 1^{re} injection d'adalimumab.

Abréviation – HAQ : questionnaire sur l'état de santé (*Health Assessment Questionnaire*).

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

Les résultats du questionnaire *Short Form Health Survey* (SF-36) appuient ces observations, comme en témoignent les scores statistiquement significatifs relatifs au sommaire des aspects physiques (*Physical Component Summary*), à la douleur et à la vitalité à la semaine 24, qui ont été maintenues pendant 72 semaines.

Spondylarthrite ankylosante

Méthodes et données démographiques

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 comparative avec placebo d'une durée de 24 semaines menées chez 393 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou sont intolérants à au moins un anti-inflammatoire non stéroïdien, et qui en plus n'auraient pas répondu au traitement par un antirhumatismal modificateur de la maladie. La plus grande des 2 études comptait 315 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive (définie comme répondant à au moins 2 des 3 critères suivants : 1. un score ≥ 4 cm à l'indice BASDAI [indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)], 2. un score ≥ 40 mm à l'échelle visuelle analogique pour l'ensemble des dorsalgies, et 3. des raideurs matinales d'une durée ≥ 1 heure). Le paramètre d'efficacité primaire était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 20 (réponse mesurée au moyen des critères d'évaluation de la spondylarthrite ankylosante [*Assessment in Ankylosing Spondylitis*]) à la semaine 12. Les paramètres d'évaluation secondaires incluaient notamment : les réponses ASAS 5/6, ASAS 40, ASAS 50, ASAS 70 et ASAS – rémission partielle, ainsi que les indices BASMI (indice de Bath de mobilité rachidienne des patients atteints de spondylarthrite ankylosante [*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*]), MASES (indice de Maastricht d'enthésite des patients atteints de spondylarthrite ankylosante [*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*]) et BASDAI. La période à double insu était suivie d'une phase ouverte au cours de laquelle les patients ont reçu l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée pendant une période supplémentaire pouvant aller jusqu'à 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 des patients atteints de spondylarthrite ankylosante qui ont été traités par l'adalimumab, comparativement au placebo. Des améliorations significatives de la valeur des mesures de l'activité de la maladie ont été observées à la semaine 2 et se sont maintenues pendant 24 semaines, comme en témoignent les résultats présentés à la **figure 3** et au **tableau 38**.

Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale ont participé à la plus grande des 2 études (n = 11). Les réponses obtenues chez ces patients étaient semblables à celles obtenues chez les patients qui ne présentaient pas d'ankylose complète.

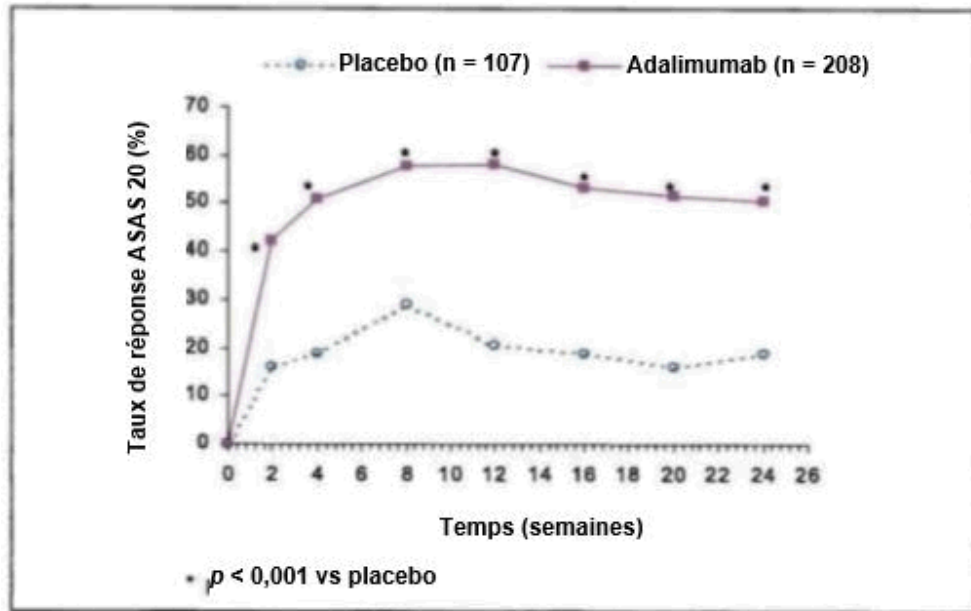


Figure 3. Taux de réponse ASAS 20 à chaque visite de l'étude M03-607

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

Dans une analyse des données de sous-groupes par région, on a observé une différence entre les groupes adalimumab et placebo pour ce qui est du taux de réponse ASAS 20, de 21,7 % pour les patients des États-Unis et de 50,9 % pour ceux de l'Union européenne. Cette différence est attribuable au taux de réponse ASAS 20 observé chez les patients qui ont reçu le placebo (33,3 % pour les patients des États-Unis vs 10,2 % pour ceux de l'Union européenne). Cependant, le taux de réponse ASAS 20 chez les patients qui ont reçu l'adalimumab était de 55 et de 61,1 % pour les patients des États-Unis et ceux de l'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 qui ont reçu l'adalimumab, comparativement à 6 % des patients qui ont 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) et ont révélé des résultats significatifs sur le plan statistique aux semaines 12 et 24.

Tableau 38. Éléments de définition de l'activité de la spondylarthrite ankylosante dans l'étude M03-607

Paramètres	Placebo n = 107		Adalimumab n = 208	
	Valeur de départ moyenne	Valeur moyenne à la 24 ^e semaine	Valeur de départ moyenne	Valeur moyenne à la 24 ^e semaine
Critères de réponse ASAS 20*				
Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient ^a	65	60	63	38
Ensemble des dorsalgies Inflammation ^b	67	58	65	37
Score BASFI	6,7	5,6	6,7	3,6
Score BASDAI*	56	51	52	34
Score BASDAI*	6,3	5,5	6,3	3,7
Taux de CRP*	2,2	2	1,8	0,6

a) Pourcentage de sujets présentant une amélioration d'au moins 20 % et de 10 points sur l'échelle visuelle analogique, où 0 = « meilleurs résultats » et 100 = « pires résultats ».

b) Moyenne des scores aux questions 5 et 6 de l'indice BASDAI.

* Valeur $p < 0,001$ statistiquement significative pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab et le placebo à la semaine 24.

Abréviations – ASAS : réponse mesurée au moyen des critères d'évaluation de la spondylarthrite ankylosante [*Assessment in Ankylosing Spondylitis*]; 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 (mg/dL).

Des résultats similaires (qui ne sont pas tous statistiquement significatifs) ont été observés dans la 2^e étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec 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 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 (ASQoL) (-3,15 vs -0,95; $p < 0,001$) et du score au sommaire des aspects physiques du questionnaire *Short Form Health Survey* (SF-36) (6,93 vs 1,55; $p < 0,001$), comparativement aux patients qui ont reçu le placebo, à la semaine 12; cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la semaine 24.

Maladie de Crohn

Méthodes et données démographiques

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de doses multiples d'adalimumab ont été évaluées chez plus de 1500 patients adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive (score à l'indice d'activité de la maladie de Crohn [*Crohn's Disease Activity Index* – CDAI] ≥ 220 et ≤ 450) dans le cadre d'études à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo. Les patients

pouvaient prendre en concomitance des aminosalicylates, des corticostéroïdes et/ou des immunomodulateurs à des doses stables, et 80 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

Le **tableau 39** résume les études cliniques comparatives et le **tableau 40** résume les études cliniques ouvertes ayant été menées chez des patients atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive.

Tableau 39. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de femmes)
M02-403 (MC I)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo ayant évalué l'administration de différentes doses d'adalimumab chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF	Adalimumab, 160 mg à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2; ou	225	39 ± 12 (18-74)	55,6
		Adalimumab, 80 mg à la semaine 0 suivis de 40 mg à la semaine 2; ou			
		Adalimumab, 40 mg à la semaine 0 suivis de 20 mg à la semaine 2			
		Placebo	74	37 ± 13 (19-74)	50,0
		Voie sous-cutanée			
		4 semaines			
M04-691 (MC II)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo menée chez des patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par l'infliximab	Adalimumab, 160 mg à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2	159	39,4 ± 11,9 (19-75)	68,6
		Placebo	166	37,4 ± 11,9 (18-75)	60,8
		Voie sous-cutanée			
		4 semaines			

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de femmes)
M02-404 (MC III)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	<u>Phase initiale ouverte :</u> Adalimumab, 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2			
		<u>Après répartition aléatoire (semaine 4) :</u> Adalimumab, 40 mg q 2 sem.	260	36,8 ± 11,5 (17-73)	62,7
		Adalimumab, 40 mg q 1 sem.	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	76	36,1 ± 13,6 (19-75)	60,5
		Voie sous-cutanée 56 semaines			

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de femmes)
M05-769 (MC VI)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo ayant évalué l'efficacité et l'innocuité	Les patients ont reçu l'adalimumab en traitement d'induction en mode ouvert à raison de 160/80 mg aux semaines 0 et 2, puis ont été stratifiés selon leur réponse au traitement pour recevoir l'adalimumab à raison de 40 mg q 2 sem. ou un placebo pendant un maximum de 52 semaines			
		À la semaine 52, les patients sont passés à la phase ouverte de l'étude où ils ont reçu l'adalimumab à raison de 40 mg q 2 sem. pendant une période additionnelle maximale de 36 semaines			
		Adalimumab q 2 sem.	64	37 (18-74)	62,5
		Placebo	65	37 (18-67)	63,1

Abréviations – MC : maladie de Crohn; q 1 sem. : toutes les semaines; q 2 sem. : toutes les 2 semaines; TNF : facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor).

Tableau 40. Résumé des études cliniques ouvertes étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de femmes)
M02-433 (MC IV)	Phase de prolongation ouverte de l'étude comparative avec placebo M02-403	<p>Les patients ont reçu l'adalimumab en mode ouvert à raison de 40 mg au début de l'étude (semaine 0) et à la semaine 2</p> <p>À la semaine 4, les patients ont été affectés à l'un des 3 groupes de traitement à double insu (adalimumab q 2 sem. ou q 1 sem. ou un placebo) ou au groupe adalimumab q 2 sem. administré en mode ouvert, selon qu'ils étaient ou non en rémission au début de l'étude</p> <p>Après 1 an (semaine 56), les patients ont amorcé la phase de prolongation à long terme d'une durée allant jusqu'à plus de 5 ans (incluant la période de l'étude M02-403); les patients ayant reçu le traitement à double insu sont passés au traitement par l'adalimumab q 2 sem. en mode ouvert et ceux ayant reçu le traitement en mode ouvert ont poursuivi le traitement en mode ouvert</p> <p>Tous les patients</p>	276	39 (18-74)	54,7

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de femmes)
M04-690 (MC V)	Phase de prolongation ouverte de l'étude comparative avec placebo M04-691 ou M02-404	Les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement à double insu ont été affectés au groupe adalimumab administré en mode ouvert à raison de 40 mg q 2 sem.; les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en mode ouvert ont continué avec la même posologie q 2 sem. ou q 1 sem.			
		Cohorte de l'étude M02-404	467	Tous	Tous
		Cohorte de l'étude M04-691	310	38 (17-75)	62,4

Abréviations – MC : maladie de Crohn; q 1 sem. : toutes les semaines; q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Description des études cliniques

L'induction d'une rémission clinique (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 dans 1 des 4 groupes de traitement suivants : placebo aux semaines 0 et 2; adalimumab administré à raison de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2; adalimumab administré à raison de 80 mg à la semaine 0 et de 40 mg à la semaine 2; et adalimumab administré à raison de 40 mg à la semaine 0 et de 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, selon une 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 phase 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'anti-TNF et ils ont été répartis de façon aléatoire dans 1 des 3 groupes de traitement administré à double insu suivants : adalimumab à 40 mg toutes les 2 semaines, adalimumab à 40 mg toutes les semaines ou placebo. L'étude a duré 56 semaines en tout. Les patients qui présentaient une réponse clinique (diminution du score CDAI \geq 70) à la semaine 4 ont

été stratifiés et analysés séparément des patients qui ne répondaient pas au traitement à la semaine 4. L'arrêt progressif de la prise de corticostéroïdes était autorisé à partir de la 8^e semaine.

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

Résultats des études

Réponse clinique

Études M02-403 et M04-691

Un pourcentage de patients significativement plus élevé sur le plan statistique a obtenu une rémission clinique à la semaine 4 dans les groupes qui recevaient l'adalimumab à raison de 160 mg/80 mg, comparativement aux patients qui recevaient le placebo, et ce, tant chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF, étude M02-403) que chez les patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par l'infliximab (étude M04-691) (**tableau 41** et **tableau 42**, respectivement).

Le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique grâce au traitement d'induction par l'adalimumab administré à raison de 160 mg/80 mg était plus élevé chez les patients qui prenaient des corticostéroïdes que chez ceux qui n'en prenaient pas.

Tableau 41. 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, 160/80 mg n = 76
4 ^e semaine	Rémission clinique	12 %	36 %*
	Différence ^a (IC à 95 %)		23,4 (10,3-36,4)
	Réponse clinique (RC-100)	24 %	49 %**
	Différence ^a (IC à 95 %)		24,4 (9,5-39,3)
	Réponse clinique (RC-70)	34 %	58 %**
	Différence ^a (IC à 95 %)		24,1 (8,6-39,6)

Toutes les valeurs *p* correspondent à des comparaisons par paires des proportions entre l'adalimumab et le placebo.

* *p* < 0,001.

** *p* < 0,01.

a) Différence entre le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique et une réponse clinique dans le groupe recevant l'adalimumab et ce pourcentage dans le groupe recevant le placebo; IC à 95 % fondé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.

Abréviations – CDAI : indice d'activité de la maladie de Crohn (*Crohn's Disease Activity Index*); 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 42. 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, 160/80 mg n = 159
4 ^e semaine	Rémission clinique	7 %	21 %*
	Différence ^a (IC à 95 %)		14,2 (6,7-21,6)
	Réponse clinique (RC-100)	25 %	38 %**
	Différence ^a (IC à 95 %)		13,7 (3,7-23,7)
	Réponse clinique (RC-70)	34 %	52 %**
	Différence ^a (IC à 95 %)		17,8 (7,3-28,4)

Toutes les valeurs *p* correspondent à des comparaisons par paires des proportions entre l'adalimumab et le placebo.

* *p* < 0,001.

** *p* < 0,01.

a) Différence entre le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique et une réponse clinique dans le groupe recevant l'adalimumab et ce pourcentage dans le groupe recevant le placebo; IC à 95 % fondé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.

Abréviations – CDAI : indice d'activité de la maladie de Crohn (*Crohn's Disease Activity Index*); 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 43** 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 43. 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, 160/80 mg n = 159
Utilisation de corticostéroïdes		3/73 (4,1)	18/55 (32,7)
Non-utilisation de corticostéroïdes		9/93 (9,7)	16/104 (15,4)
Utilisation d'aminosalicylates		6/60 (10,0)	6/45 (13,3)
Non-utilisation d'aminosalicylates		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)

Abréviation – CDAI : indice d'activité de la maladie de Crohn (*Crohn's Disease Activity Index*).

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 primaire; 48 % d'entre eux avaient déjà reçu d'autres anti-TNF. Parmi les patients qui avaient obtenu une réponse clinique à la semaine 4, un pourcentage significativement plus élevé sur le plan statistique a obtenu une rémission clinique aux semaines 26 et 56 dans les groupes recevant le traitement d'entretien par l'adalimumab, comparativement au groupe recevant le placebo (**tableau 44**).

Tableau 44. Maintien de la rémission clinique et de la réponse clinique (pourcentage de patients) (étude M02-404)

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

* $p < 0,001$ (adalimumab vs placebo; comparaison par paires des proportions entre l'adalimumab et le placebo).

a) Différence entre le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique et une réponse clinique dans le groupe recevant l'adalimumab et ce pourcentage dans le groupe recevant le placebo; IC à 95 % fondé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.

Abréviations – CDAI : indice d'activité de la maladie de Crohn (*Crohn's Disease Activity Index*); IC : intervalle de confiance; q 1 sem. : toutes les semaines; q 2 sem. : toutes les 2 semaines; 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 plus grand pourcentage de patients ont obtenu une rémission et ont pu cesser de prendre des corticostéroïdes pendant au moins 90 jours dans les groupes recevant un traitement d'entretien par l'adalimumab, comparativement au groupe recevant le placebo, à la semaine 26 (adalimumab toutes les 2 semaines : 19 %; adalimumab toutes les semaines : 15 %; placebo : 3 %; $p < 0,02$) et à la semaine 56 (adalimumab toutes les 2 semaines : 29 %; adalimumab toutes les semaines : 20 %; placebo : 5 %; $p < 0,01$).

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

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, comparativement aux patients qui recevaient le placebo (**figure 4**).

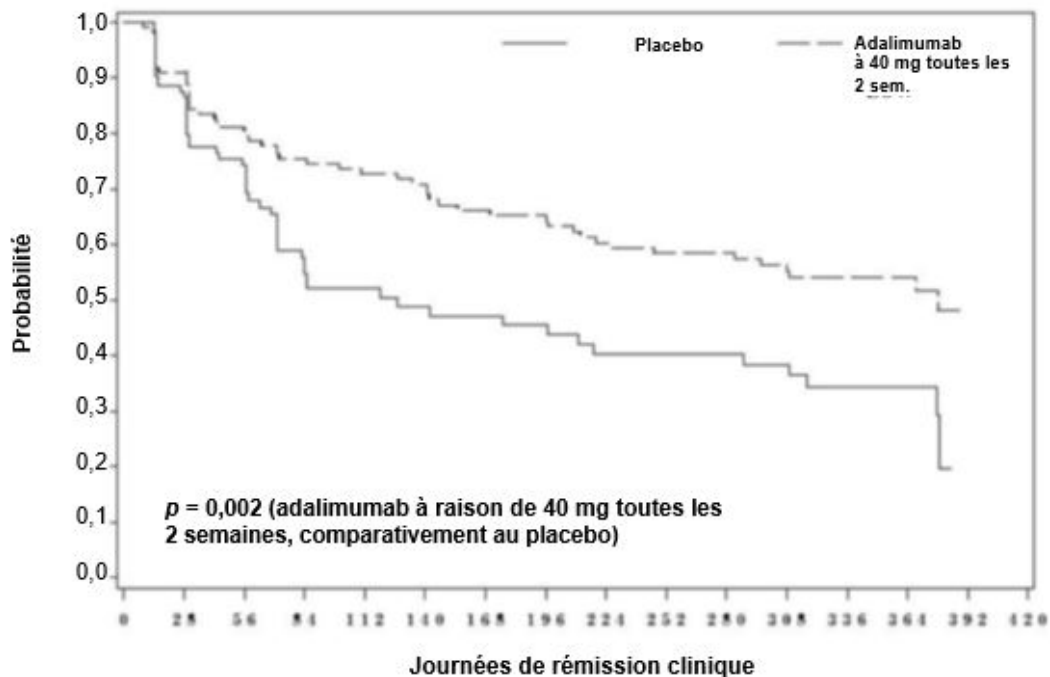


Figure 4. Journées où les patients ayant obtenu une rémission clinique à la semaine 4 (phase d'induction) étaient en rémission dans le cadre de l'étude M02-404

Certains patients 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 de l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les semaines. 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 administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines, mais qui ont cessé de répondre au traitement. Parmi les patients qui répondaient au traitement à la semaine 4, qui étaient en rémission à la semaine 12, 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 raison de 40 mg toutes les semaines (n = 14), 71 % (10/14) ont obtenu à nouveau une 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 (phase d'induction) pourraient bénéficier d'un traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. Les données disponibles laissent entendre qu'on obtient habituellement une réponse clinique à l'intérieur de 4 semaines de traitement. Il faut reconsidérer 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 sur la maladie inflammatoire de l'intestin (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* — IBDQ). 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 après répartition aléatoire l'adalimumab ou un placebo. Après 8 semaines de traitement (semaine 12 de l'étude), bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs ($p = 0,056$), on a observé une tendance à des taux de cicatrisation plus élevés chez les sujets qui avaient reçu l'adalimumab que chez ceux qui avaient reçu le placebo (cicatrisation de la muqueuse chez 27,4 % [17/62] des sujets ayant reçu l'adalimumab, comparativement à 13,1 % [8/61] des sujets ayant reçu le placebo). Dans cette étude, les sujets du groupe placebo ont reçu l'adalimumab en traitement d'induction en mode ouvert.

Colite ulcéreuse

Méthodes et données démographiques

L'innocuité et l'efficacité de l'administration 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 à 3 sur une échelle de 0 à 3) malgré un traitement concomitant ou antérieur par des immunosuppresseurs, comme des corticostéroïdes, de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine (6-MP), dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (M06-826 et M06-827) et d'une étude de prolongation ouverte. Dans les études M06-826 et M06-827, on a recruté des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF), alors que l'étude M06-827 permettait également la participation de patients qui ne répondaient plus ou étaient intolérants au traitement par des anti-TNF. En tout, 40 % des patients inscrits à l'étude M06-827 avaient déjà utilisé un autre anti-TNF.

L'emploi concomitant de doses stables d'aminosalicylates, de corticostéroïdes et/ou d'immunomodulateurs était permis. Dans les études M06-826 et M06-827, les patients recevaient des aminosalicylates (69 %), des corticostéroïdes (59 %) et/ou de l'azathioprine ou de la 6-MP (37 %) au début de l'étude. Dans les 2 études, 92 % des patients ont continué de recevoir au moins un de ces médicaments.

Les **tableaux 45** et **46** résument les études cliniques comparatives et l'étude clinique ouverte qui ont été menées chez des patients atteints de colite ulcéreuse.

Tableau 45. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez des patients atteints de colite ulcéreuse

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de femmes)
M06-826 (CU I) (ULTRA I)	À répartition aléatoire, à double insu (semaines 0 à 8), comparative avec placebo et multicentrique portant sur le traitement d'induction et suivie d'une phase de prolongation ouverte (semaines 8 à 52) chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF	Adalimumab, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 et 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 4	223*	38 ± 13 (18-75)	38,1
		Adalimumab, 80 mg à la semaine 0 et 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 2	130	42 ± 14 (18-75)	40,0
		Placebo	222*	40 ± 13 (18-74)	37,4
		Voie sous-cutanée 52 semaines			
M06-827 (CU II) (ULTRA II)	À répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo et multicentrique portant sur le traitement d'induction et le traitement d'entretien	Adalimumab, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 et 40 mg q 2 sem. à compter de la semaine 4	248	40 ± 12 (18-72)	42,7
		Placebo	246	41 ± 13 (18-79)	38,2
		Voie sous-cutanée 52 semaines			

Abréviation – CU : colite ulcéreuse; q 2 sem. : toutes les 2 semaines; TNF : facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor).

* 130 sujets ont été répartis de façon aléatoire pour l'analyse d'efficacité primaire.

Tableau 46. Résumé de l'étude clinique ouverte étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez des patients atteints de colite ulcéreuse

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de femmes)
M10-223 (CU III)	Phase de prolongation ouverte des études comparatives M06-826 et M06-827	Les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement à double insu ont été affectés au groupe adalimumab administré à raison de 40 mg q 2 sem.; les patients provenant d'une cohorte ayant reçu le traitement en mode ouvert ont continué avec la même posologie, soit l'adalimumab à raison de 40 mg q 2 sem. ou q 1 sem. Voie sous-cutanée Jusqu'à 292 semaines	498	42 ± 13 (19-76)	36,9

Abréviations – CU : colite ulcéreuse; q 1 sem. : toutes les semaines; q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

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 l'étude M06-826 dans le cadre de laquelle on a réparti de façon aléatoire 390 patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF dans l'un des 3 groupes de traitement aux fins d'analyse de l'efficacité primaire. Les sujets du groupe placebo ont reçu un placebo aux semaines 0, 2, 4 et 6. Les patients du groupe adalimumab 160/80 ont reçu 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, et ceux du groupe adalimumab 80/40 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 aux semaines 8 et 52) ont été étudiés dans l'étude M06-827 dans le cadre de laquelle 518 patients ont été répartis de façon aléatoire 518 patients pour recevoir soit l'adalimumab à raison de 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 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

Réponse clinique

On a observé, à la fois dans l'étude M06-826 et dans l'étude M06-827, qu'une plus grande proportion de sujets avaient obtenu une rémission clinique avec le traitement d'induction par l'adalimumab administré à raison de 160/80 mg, comparativement au placebo, à la semaine 8 (**tableau 47**). Dans l'étude M06-826, aucune différence statistiquement significative dans le taux de rémission clinique n'a été observée entre le groupe adalimumab 80/40 mg et le groupe placebo à la semaine 8 et aucune différence statistiquement significative dans la réponse clinique ou la cicatrisation de la muqueuse n'a été observée entre le groupe adalimumab 160/80 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 160/80 mg et par 44,6 % (58/130) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 10 % entre les traitements (intervalle de confiance [IC] à 95 % : -2,1-22,1). La cicatrisation de la muqueuse à la semaine 8 a été obtenue chez 46,9 % (61/130) des sujets du groupe adalimumab et chez 41,5 % (54/130) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 5,4 % entre les traitements (IC à 95 % : -6,7-17,4).

Dans l'étude M06-827, la rémission clinique à la semaine 52, qui était un paramètre d'évaluation principal conjoint, a été obtenue chez 17,3 % (43/248) des sujets du groupe adalimumab et chez 8,5 % (21/246) de ceux du groupe placebo. Le maintien de la rémission clinique (à la fois à la semaine 8 et à la semaine 52) a été obtenu chez 8,5 % (21/248) des sujets du groupe adalimumab et chez 4,1 % (10/246) de ceux 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. Dans le groupe adalimumab, 46,8 % (116/248) des sujets sont passés directement à la phase ouverte de l'étude à cause de l'absence de réponse, comparativement à 54,9 % (135/246) des sujets du groupe placebo. Durant la phase 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 (raisons autres qu'un manque d'efficacité ou que des événements indésirables liés à la colite). Dans le groupe adalimumab, 79 sujets (31,9 %) 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, une réponse clinique a été obtenue chez 50,4 % (125/248) et 30,2 % (75/248) des sujets du groupe adalimumab et chez 34,6 % (85/246) et 18,3 % (45/246) des sujets du groupe placebo, respectivement, avec une différence entre les traitements de 15,9 % (IC à 95 % : 7,0-24,2) et de 11,9 % (IC à 95 % : 4,3-19,2), respectivement. Le maintien de la réponse clinique (à la fois à la semaine 8 et à la semaine 52) a été obtenu chez 23,8 % (59/248) des sujets du groupe adalimumab et chez 12,2 % (30/246) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 11,6 % entre les traitements (IC à 95 % : 4,7-18,1).

La cicatrisation de la muqueuse (amélioration au niveau de la muqueuse objectivée à l'endoscopie) aux semaines 8 et 52 a été obtenue chez 41,1 % (102/248) et 25,0 % (62/248) des sujets du groupe adalimumab et chez 31,7 % (78/246) et 15,4 % (38/246) de ceux du groupe placebo, avec une différence entre les traitements de 9,4 % (IC à 95 % : 0,8-17,6) et de 9,6 % (IC à 95 % : 2,3-16,4), respectivement. Le maintien de la cicatrisation de la muqueuse (à la fois à la semaine 8 et à la semaine 52) a été obtenu chez 18,5 % (46/248) des sujets du groupe adalimumab et chez 10,6 % (26/246) de ceux du groupe placebo, avec une différence de 8,0 % entre les traitements (IC à 95 % : 1,6-14,0).

Dans le groupe adalimumab, 13,3 % (20/150) des sujets qui prenaient des corticostéroïdes 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 47. 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 160/80/40 mg	Différence dans 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 %*	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 %*	7,2 (1,2-12,9)
2. Rémission à la semaine 52	8,5 %	17,3 %*	8,8 (2,8-14,5)

Remarque : D'après la méthode de l'imputation des valeurs aux 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 après.

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

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

* $p < 0,05$ pour l'adalimumab comparativement au placebo, d'après la comparaison par paires des proportions entre l'adalimumab et le placebo.

Abréviation – IC : intervalle de confiance.

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

Hidradénite suppurée

Méthodes et données démographiques

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre de 2 études comparatives avec 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 48** résume les études cliniques menées chez des patients atteints d'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive.

Tableau 48. Résumé des études cliniques évaluant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de l'hidradénite suppurée

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de femmes)
M11-313 (PIONEER I)	Comparative avec placebo, à double insu, à répartition aléatoire, 2 périodes de traitement	<p><u>Période A – 12 semaines</u> Adalimumab, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg q 1 sem. de la semaine 4 à la semaine 11; Placebo</p> <p><u>Période B – 24 semaines</u> Adalimumab, 40 mg q 1 sem.; adalimumab, 40 mg q 2 sem.; placebo</p> <p>Voie sous-cutanée 36 semaines</p>	307	37,0 (18-67)	63,8
M11-810 (PIONEER II)	Comparative avec placebo, à double insu, à répartition aléatoire, 2 périodes de traitement	<p><u>Période A – 12 semaines</u> Adalimumab, 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg q 1 sem. de la semaine 4 à la semaine 11; placebo</p> <p><u>Période B – 24 semaines</u> Adalimumab, 40 mg q 1 sem.; adalimumab, 40 mg q 2 sem.; placebo</p> <p>Voie sous-cutanée 36 semaines</p>	326	35,5 (18-69)	67,8

Abréviations – q 1 sem. : toutes les semaines; q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Description des études cliniques

Les 2 études comprenaient 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 raison d'une dose initiale de 160 mg la semaine 0, de 80 mg la semaine 2 et de 40 mg toutes les semaines 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 dans l'un des 3 groupes de traitement possibles, soit l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les semaines, l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ou un placebo, de la semaine 12 à la semaine 35. Pendant la période B, les patients affectés aléatoirement au groupe recevant le placebo pendant la période A ont reçu l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les semaines (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 fonction du stade de Hurley initial (II ou III). Le stade de Hurley d'un sujet correspondait au stade de Hurley le moins bon parmi toutes les régions anatomiques touchées. La prise concomitante d'antibiotiques au début de l'étude (oui ou non) est 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 (qui se définit 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, indice de masse corporelle ≥ 30), fumeurs et atteints d'hidradénite suppurée depuis plus de 9 ans. Leur score moyen de Sartorius modifié 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, dans le cadre de laquelle l'adalimumab a été administré à raison de 40 mg toutes les semaines. 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 nettoyeur antiseptique topique tout au long des 3 études.

Résultats des études

Réponse clinique

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 l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les semaines a obtenu une réponse HiSCR à la semaine 12, comparativement aux patients du groupe placebo. Les résultats sont présentés au **tableau 49**.

Tableau 49. 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 q 1 sem.	Placebo	Adalimumab 40 mg q 1 sem.
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 <i>p</i> ^b	0,003		< 0,001	

a) L'IC à 95 % pour la différence ajustée en fonction des strates a été calculée en fonction de l'extension du test statistique de Mantel-Haenszel pour la comparaison entre les 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/non) dans l'étude M11-810.

b) La valeur *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/non) dans l'étude M11-810.

Abréviations – HiSCR : réponse clinique au traitement de l'hidradénite suppurée (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*); IC : intervalle de confiance; q 1 sem. : toutes les semaines.

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 % vs 20,7 %; $p < 0,001$); cette différence n'a pas été significative dans le cadre de l'étude M11-313 (27,9 % vs 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 toutes les semaines ($n = 52$), 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 %) ont arrêté le traitement avant la semaine 36, respectivement; 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 toutes les semaines, le pourcentage de patients à avoir obtenu une réponse HiSCR à la semaine 24 a été de 57,1 % dans le groupe traité par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les semaines, de 51,4 % dans celui traité par l'adalimumab à raison de 40 mg 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 l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les semaines, à 40,0 % dans celui traité par l'adalimumab à raison de 40 mg toutes les 2 semaines et à 30,1 % dans le groupe placebo.

Psoriasis en plaques

Méthodes et données démographiques

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

Le **tableau 50** résume les études cliniques comparatives ayant été menées chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave.

Tableau 50. Résumé des études cliniques comparatives étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement du psoriasis

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans)	Sexe (% de femmes)
M03-656 (Ps I)	<p><u>Phase A</u> : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo menée chez des patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à grave (score à l'indice PASI \geq 12, surface corporelle atteinte \geq 10 %); les patients ont reçu, selon une répartition aléatoire (2:1), soit l'adalimumab, soit le placebo</p> <p><u>Phase B</u> : Période de traitement ouvert; tous les patients ayant obtenu une réponse PASI \geq 75 à la semaine 16 ont reçu l'adalimumab</p> <p><u>Phase C</u> : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo; les patients ayant maintenu une réponse PASI \geq 75 à la semaine 33 et ayant reçu le traitement actif pendant la phase A de l'étude ont reçu, selon une répartition aléatoire (1:1), soit l'adalimumab, soit le placebo</p>	<p><u>Dose initiale</u> Adalimumab, 80 mg</p>			
		<p><u>Phase A – 16 semaines</u> Adalimumab, 40 mg q 2 sem.</p>	814	44,1 \pm 13,2	32,9
		Placebo	398	5,4 \pm 13,4	35,4
		<p><u>Phase B – 17 semaines</u> Adalimumab, 40 mg q 2 sem.</p>	606	43,9 \pm 13,2	30,7
		<p><u>Phase C – 19 semaines</u> Adalimumab, 40 mg q 2 sem.</p>	250		29,6
		Placebo	240	44,3 \pm 13,0	25,4
	Voie sous-cutanée 52 semaines			43,4 \pm 13,2	

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans)	Sexe (% de femmes)
M04-716 (Ps II)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et comparative avec placebo et traitement de référence menée chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave (score à l'indice PASI \geq 10, surface corporelle atteinte \geq 10 %) qui étaient candidats à un traitement à action générale ou à une photothérapie et qui n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à un traitement topique	Adalimumab, 80 mg suivis de 40 mg q 2 sem.	108	42,9 \pm 12,6	35,2
		Placebo	53	40,7 \pm 11,4	34,0
		MTX en capsules (de 7,5 à 25,0 mg) Voies sous-cutanée et orale 16 semaines	110	41,6 \pm 12,0	33,6
M02-528 (Ps III)	Multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo évaluant diverses posologies d'adalimumab chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave (surface corporelle atteinte \geq 5 %) n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un traitement topique	Adalimumab, 80 mg suivis de 40 mg q 2 sem.	45	45,8 \pm 11,6	28,9
		Adalimumab, 80 mg suivis de 40 mg q 1 sem.	50	43,8 \pm 13,3	34,0
		Placebo Voie sous-cutanée 12 semaines	52	43,3 \pm 13,1	34,6

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans)	Sexe (% de femmes)
M13-674 (Ps IV)	<p><u>Phase A</u> : Période de traitement à double insu et comparative avec placebo menée chez des patients atteints de psoriasis unguéal modéré à 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 total mNAPSI ≥ 20 et une surface corporelle atteinte ≥ 5 %); les patients ont reçu, selon une répartition aléatoire (1:1) soit l'adalimumab, soit le placebo</p> <p><u>Phase B</u> : Période de traitement ouverte; tous les patients ont reçu l'adalimumab</p>	<p><u>Phase A – 26 semaines</u> Adalimumab, 80 mg suivis de 40 mg q 2 sem. Placebo</p> <p><u>Phase B – 26 semaines</u> Adalimumab, 40 mg q 2 sem. Voie sous-cutanée 52 semaines</p>	217	46,7 \pm 12,0	15,7

Abréviations : mNAPSI : indice modifié de la gravité du psoriasis unguéal (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*); MTX : méthotrexate; PASI : indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*); Ps : psoriasis; q 1 sem. : toutes les semaines; q 2 sem. : toutes les 2 semaines. Au départ, dans tous les groupes de traitement de l'étude M03-656, le score moyen à l'indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis (PASI) était de 18,9 et les lésions étaient modérées (52,6 %), graves (41,3 %) ou très graves (6,1 %) selon l'évaluation globale du médecin.

Au départ, dans tous les groupes de traitement de l'étude M04-716, le score moyen à l'indice PASI était de 19,7 et les lésions étaient légères (0,4 %), modérées (47,8 %), graves (45,6 %) ou très graves (6,3 %) selon l'évaluation globale du médecin.

Les patients qui ont participé aux études de phase II et de phase III étaient admissibles à l'étude de prolongation ouverte sur l'adalimumab administré pendant une période additionnelle d'au moins 108 semaines. Durant cette étude de prolongation ouverte, 1468 patients ont reçu au moins une dose d'adalimumab. De ce nombre, 1018 (69 %) ont reçu l'adalimumab pendant une période d'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 durant la 1^{re} 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 une période de

160 semaines à compter de la 1^{re} dose d'adalimumab de l'étude M03-656 jusqu'à la fin de la 1^{re} partie de l'étude de prolongation.

Résultats des études

Réponse clinique

Dans les études M03-656, M04-716 et M02-528, le principal paramètre d'évaluation était l'obtention d'une réponse PASI 75 (diminution du score à l'indice PASI d'au moins 75 % par rapport aux valeurs de départ) 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 les autres réponses PASI.

Dans le cadre de l'étude M03-656, il y avait un 2^e paramètre d'évaluation principal, soit la perte de réponse satisfaisante après la semaine 33 et avant ou pendant la semaine 52. On considérait que le patient ne répondait plus de façon satisfaisante au traitement s'il présentait une amélioration de moins de 50 % à l'indice PASI par rapport aux valeurs de départ et une augmentation d'au moins 6 points à l'indice PASI par rapport à la semaine 33.

Dans l'étude M03-656, la réponse au traitement par l'adalimumab a été rapide et on a observé des améliorations significativement supérieures comparativement au groupe placebo pour ce qui est du pourcentage moyen d'amélioration du score PASI, des taux de réponse PASI 75 et 90, et du taux de patients dont les lésions étaient « disparues ou minimales » selon l'évaluation globale du médecin à la semaine 4, la 1^{re} visite de l'étude (toutes les valeurs $p < 0,001$, comparativement au placebo).

Dans le cadre des études M03-656 et M04-716, plus de patients ont présenté une diminution du score PASI d'au moins 75 % par rapport aux valeurs de départ à la semaine 16 dans le groupe adalimumab, comparativement au groupe placebo (**tableau 51 et tableau 52**). Les patients qui prenaient l'adalimumab ont aussi présenté des résultats supérieurs à ceux des patients qui recevaient le placebo pour d'autres paramètres cliniques pertinents : réponse PASI 90, réponse PASI 100 (correspond à la disparition complète des lésions cutanées psoriasiques) et taux de patients dont les lésions étaient « disparues ou minimales » selon l'évaluation globale du médecin.

Dans l'étude M04-716, les patients ayant reçu l'adalimumab, selon une répartition aléatoire, ont présenté des résultats supérieurs aux patients du groupe méthotrexate pour les paramètres suivants : réponses PASI 75, PASI 90 et PASI 100 et taux de patients dont les lésions étaient « disparues ou minimales » selon l'évaluation globale du médecin.

Tableau 51. Étude M03-656 – résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 16 (pourcentage de patients)

Réponse	Placebo n = 398	Adalimumab, 40 mg q 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
ÉGM : lésions disparues ou minimales	4,3 %	62,2 % ^a

a) $p < 0,001$ pour l'adalimumab comparativement au placebo.

Abréviations – ÉGM : évaluation globale par le médecin; PASI : indice de l'étendue et de la gravité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*); q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Tableau 52. Étude M04-716 – résultats relatifs à l’efficacité à la semaine 16 (pourcentage de patients)

Réponse	Placebo n = 53	MTX n = 110	Adalimumab, 40 mg q 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}
ÉGM : lésions disparues ou minimes	11,3 %	30,0 %	73,1 % ^{a, b}

a) $p < 0,001$ pour l’adalimumab comparativement au placebo.

b) $p < 0,001$ pour l’adalimumab comparativement au MTX.

c) $p < 0,01$ pour l’adalimumab comparativement au placebo.

d) $p < 0,05$ pour l’adalimumab comparativement au MTX.

Abréviations – ÉGM : évaluation globale par le médecin; MTX : méthotrexate; PASI : indice de l’étendue et de la gravité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*); q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Les taux de réponse 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**.

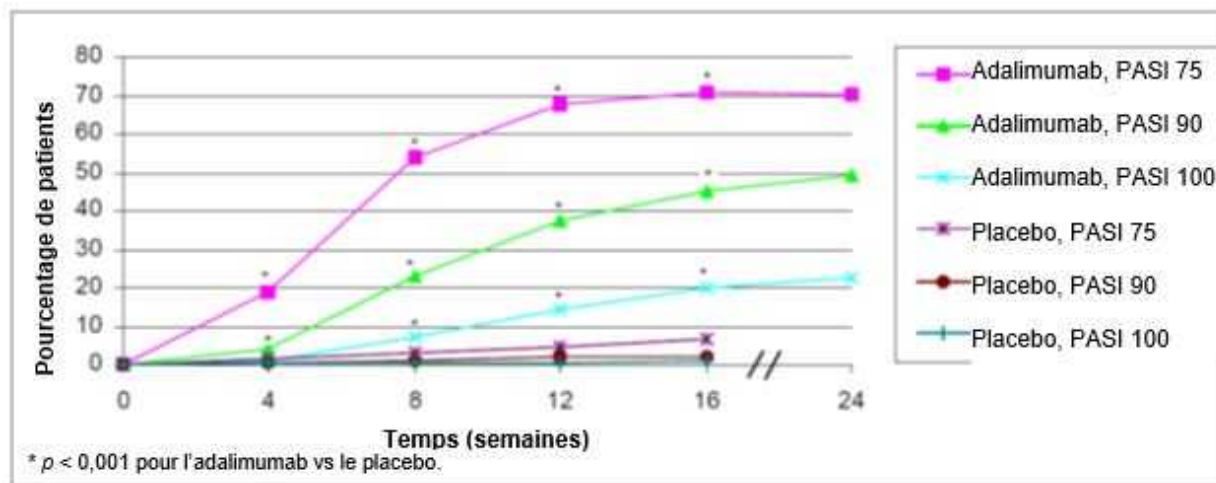


Figure 5. Étude M03-656 – taux de réponse de la semaine 0 à la semaine 24

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

Dans le cadre de l’étude M03-656, les patients qui présentaient une réponse PASI 75 et qui ont continué à recevoir l’adalimumab à la semaine 33, selon une deuxième répartition aléatoire, étaient moins susceptibles de cesser de répondre de façon satisfaisante au traitement avant ou pendant la semaine 52, comparativement aux patients qui présentaient une réponse PASI 75, mais qui ont reçu le placebo à partir de la semaine 33 (4,9 %, comparativement à 28,4 %; $p < 0,001$).

Un nombre total de 233 patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 16 et à la semaine 33 ont reçu l’adalimumab de façon continue pendant une période de 52 semaines dans l’étude M03-656 puis ont continué à recevoir 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] [total de 160 semaines]).

Un nombre total de 94 patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir l'adalimumab dans l'étude M04-716 et ont continué à recevoir l'adalimumab dans 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) (total de 124 semaines).

Un nombre total de 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 récurrence (lésions devenues « modérées » ou plus graves selon l'évaluation globale du médecin) était d'environ 5 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 127-146 jours). Aucun de ces patients n'a connu de phénomène de rebond durant la période d'interruption du traitement. Un total de 76,5 % (218/285) des patients qui ont participé à la phase de reprise du traitement ont répondu au traitement (lésions « disparues » ou « minimales » selon l'évaluation globale du médecin) après 16 semaines de traitement, soit 69,1 % (123/178) des patients qui ont eu une récurrence et 88,8 % (95/107) des patients qui n'ont pas eu une récurrence durant la période d'interruption du traitement.

Dans l'étude de prolongation ouverte, on a augmenté la dose de 40 mg toutes les 2 semaines à 40 mg toutes les semaines chez 349 patients sur 1256 (27,8 %), à cause d'une amélioration de moins de 50 % à l'indice PASI, puis on a évalué leur réponse 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 à grave.

L'étude M13-674 visait à évaluer la proportion de patients chez qui les lésions psoriasiques unguéales étaient « disparues » ou « minimales », d'après une amélioration d'au moins 2 points à l'échelle de 1 à 5 de l'évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin et d'après 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 dans le groupe adalimumab a obtenu une réponse selon le paramètre « évaluation globale du psoriasis unguéal par le médecin » et a obtenu une amélioration d'au moins 75 % du score à l'indice mNAPSI (réponse mNAPSI 75), comparativement aux patients du groupe placebo (**tableau 53**).

Tableau 53. Étude M13-674 sur le psoriasis unguéal – résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 26

Réponse	Placebo n = 108	Adalimumab, 40 mg q 2 sem. n = 109
Lésions psoriasiques unguéales disparues ou minimales 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) $p < 0,001$ pour l'adalimumab comparativement au placebo.

b) Dans toutes les strates, la valeur 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 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).

Abréviations – mNAPSI : indice modifié de la gravité du psoriasis unguéal (*Modified Nail Psoriasis Severity Index*); q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

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 (*Dermatology Life Quality Index [DLQI]*) pour le psoriasis.

Dans l'étude M03-656, les patients qui recevaient l'adalimumab ont présenté une amélioration considérable sur le plan clinique pour ce qui est du score total à l'indice DLQI, de la gravité de la maladie, de la douleur et des démangeaisons aux semaines 4 et 16, comparativement aux patients du groupe placebo. Cette amélioration du DLQI s'est maintenue jusqu'à la semaine 52.

À la semaine 16 de l'étude M04-716, les patients qui recevaient l'adalimumab ont présenté une amélioration considérable sur le plan clinique pour ce qui est du score total à l'indice DLQI, de la gravité de la maladie et des démangeaisons, comparativement aux patients qui recevaient le placebo ou le méthotrexate, et pour ce qui est de la douleur, comparativement aux patients du groupe placebo.

Dans l'étude M03-656, le questionnaire *Short Form Health Survey (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

Méthodes et données démographiques

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu (M10-877 and M10-880) et d'une étude de prolongation ouverte toujours en cours (M11-327) menées chez des patients 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), excluant les patients atteints d'uvéite antérieure isolée. Les patients ont reçu un placebo ou l'adalimumab à une dose initiale de 80 mg suivis de 40 mg toutes les 2 semaines, une semaine après la dose initiale. Des doses stables concomitantes d'immunosuppresseurs non biologiques étaient permises.

Le **tableau 54** résume les études cliniques comparatives et de prolongation ouverte ayant été menées chez des patients atteints d'uvéite.

Tableau 54. Résumé des études cliniques étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez des patients atteints d'uvéite

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de femmes)
M10-877 (VISUAL I)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	Adalimumab, dose de départ de 80 mg suivie de 40 mg q 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
M10-880 (VISUAL II)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	Adalimumab, dose de départ de 80 mg suivie de 40 mg q 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
M11-327 (VISUAL III)	Phase de prolongation ouverte des études comparatives M10-877 et M10-880 pour les patients qui avaient abandonné les études initiales parce qu'ils avaient répondu aux critères « d'échec thérapeutique » (sous-groupe présentant une uvéite évolutive) ou qui les avaient terminées sans échec thérapeutique (sous-groupe présentant une uvéite non évolutive)	Adalimumab, 40 mg q 2 sem. Voie sous-cutanée Jusqu'à 362 semaines	424	43,4 ± 14,1 (19,0-81,0)	58,7

Abréviations – q 2 sem. : toutes les 2 semaines.

Description des études cliniques

Dans les 2 études comparatives, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le « temps écoulé avant l'échec thérapeutique ». L'échec thérapeutique était défini par une issue à multiples composantes fondée sur des lésions vasculaires choriorétiniennes inflammatoires et/ou rétinienne inflammatoires, le Tyndall 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 normalisée de prednisone de 60 mg/jour à leur admission à l'étude, suivie d'un schéma de diminution de dose obligatoire 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 de dose obligatoire menant à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 19.

L'étude M11-327 visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'adalimumab administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines dans le traitement de l'uvéite dans un contexte où des traitements par des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs pouvaient être, au besoin, instaurés, poursuivis ou arrêtés ou les doses, augmentées ou réduites progressivement.

Résultats des études

Réponse clinique

Les résultats des 2 études ont montré une réduction statistiquement significative du risque d'échec thérapeutique chez les patients traités par l'adalimumab, comparativement aux patients recevant le placebo (**tableau 55**, **figure 6** et **figure 7**).

Tableau 55. 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 <i>p</i> ^b
Temps écoulé avant l'échec thérapeutique à la semaine 6 ou après (étude M10-877)						
Analyse primaire (ITT)						
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 primaire (ITT)						
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

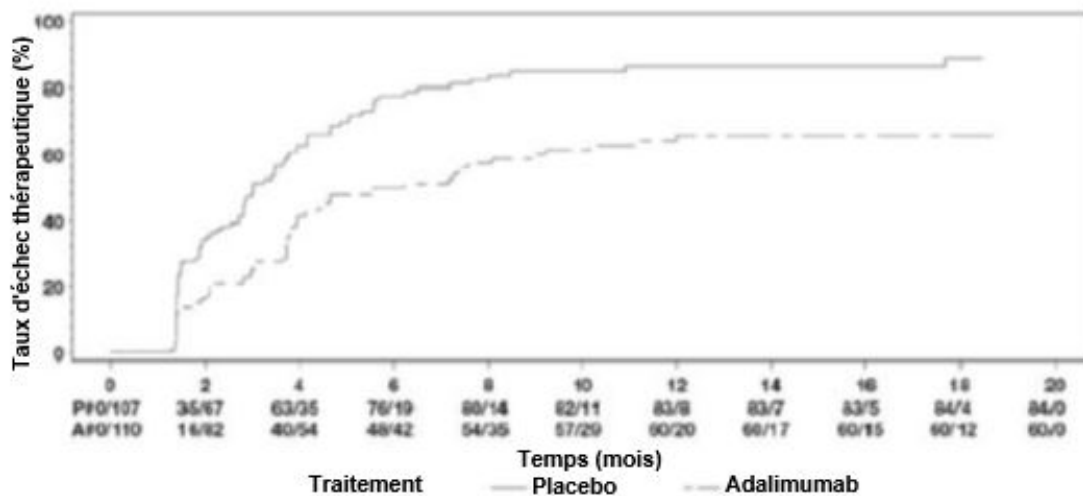
Remarque : L'échec thérapeutique à la semaine 6 ou après (étude M10-877) ou à la semaine 2 ou après (étude M10-880) a été compté comme un événement. Les abandons dus à d'autres motifs que l'échec thérapeutique ont été censurés au moment de l'abandon.

a) RRI de l'adalimumab par rapport au placebo dérivé de la régression des risques proportionnels où le traitement était un facteur.

b) Valeur p bilatérale dérivée du test de Mantel-Haenszel.

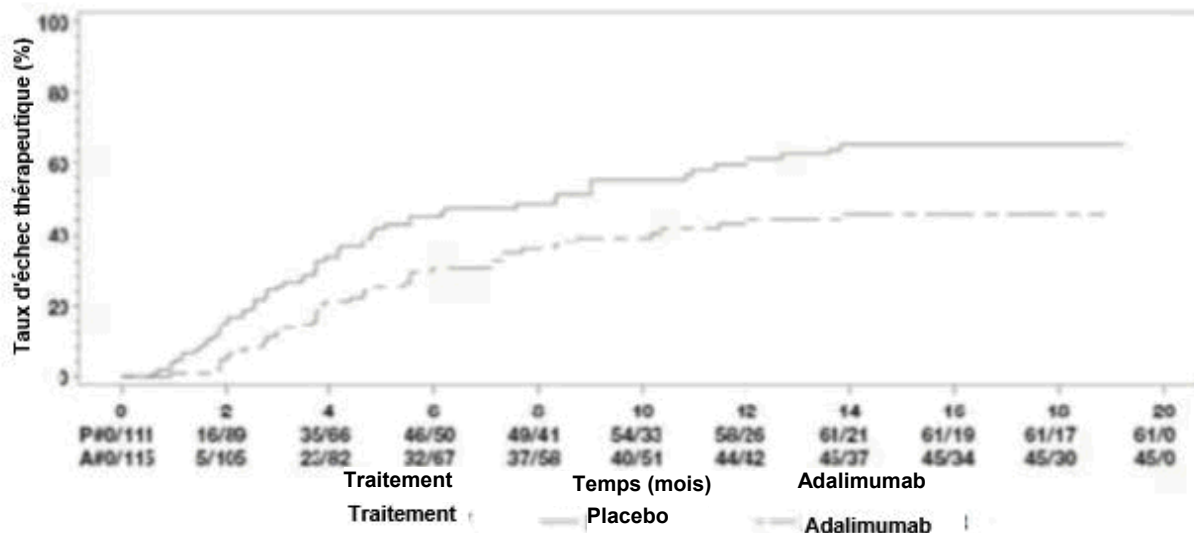
c) NE : non estimable. Moins de la moitié des sujets à risque a subi un événement.

Abréviations – IC : intervalle de confiance; ITT : intention de traiter; RRI : rapport des risques instantanés.



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

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)

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

Enfants

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Méthodes et données démographiques

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 polyarticulaire évolutive ou d'arthrite juvénile idiopathique 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 56** résume les études cliniques ayant porté sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Tableau 56. Résumé de l'étude clinique étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de filles)
DE038 (AJI I)	Comparative avec placebo, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire avec phase de prolongation ouverte	<u>Phase initiale ouverte</u> 24 mg d'adalimumab/m ² 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 %
		<u>Phase à double insu</u> 24 mg d'adalimumab/m ² 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 %

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de filles)
		Phase de prolongation ouverte à dose déterminée par le poids corporel 24 mg d'adalimumab/m ² 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 %
		Phase de prolongation 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 %

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 inscription) atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérée à grave. Durant la phase initiale ouverte de l'étude, les patients ont été répartis en 2 groupes : patients traités par le méthotrexate et patients ne recevant pas de méthotrexate. Les patients du groupe ne recevant pas de méthotrexate étaient des sujets qui n'avaient jamais reçu de méthotrexate auparavant, ou qui avaient reçu le traitement par le méthotrexate au moins 2 semaines avant le début de l'étude. Les patients ont continué à prendre des doses stables d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et/ou de prednisone ($\leq 0,2$ mg/kg/jour ou 10 mg/jour maximum). Durant la phase initiale ouverte, tous les patients ont reçu 24 mg/m² 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 phase initiale ouverte est présentée dans le **tableau 57**.

Tableau 57. Distribution des patients selon leur âge et la dose d'adalimumab reçue durant la phase initiale ouverte de l'étude

Groupe d'âge	Nombre de patients au début (%)	Dose 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-Pédi 30 à la semaine 16 étaient admissibles à la phase à double insu et à répartition aléatoire; ils ont alors reçu soit l'adalimumab à raison de 24 mg/m² (maximum de 40 mg), soit un placebo, toutes les 2 semaines pendant 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 principaux définissant l'arthrite juvénile idiopathique, la présence d'au moins 2 articulations atteintes et une amélioration supérieure à 30 % pour un de ces 6 critères au maximum.

Après 32 semaines ou à partir de la visite à l'occasion de laquelle une poussée de la maladie a été constatée, les patients étaient autorisés à participer à la phase de prolongation ouverte.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients du groupe ne recevant pas de méthotrexate ayant présenté une poussée de la maladie dans la phase 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 phase à double insu) chez les patients du groupe ne recevant pas de méthotrexate, le temps écoulé avant l'apparition de la poussée (depuis le début de la phase à double insu) chez les patients traités par le méthotrexate, et la proportion de patients ayant présenté une poussée de la maladie parmi les patients traités par le méthotrexate. 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 précoce, ainsi que pendant toute la phase de prolongation ouverte.

Étude M10-444

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique ouverte chez 32 enfants (âgés de 2 ans à moins de 4 ans ou de 4 ans et plus et pesant moins de 15 kg) atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérément à fortement évolutive. Le principal objectif de l'étude était l'évaluation de l'innocuité. Les patients ont reçu 24 mg/m² de surface corporelle d'adalimumab jusqu'à une dose maximale de 20 mg toutes les 2 semaines en une dose unique administrée par injection sous-cutanée pendant au moins 24 semaines jusqu'à un maximum de 120 semaines. Durant l'étude, la plupart des sujets ont utilisé du méthotrexate en concomitance, et peu ont déclaré avoir pris des corticostéroïdes ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Résultats des études

Tableau 58. Principaux résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (DE038)

Strate	Avec méthotrexate		Sans méthotrexate	
Phase				
Phase initiale ouverte de 16 semaines				
Réponse ACR-Pédi 30* (n/N)	94,1 % (80/85) N = 85*		74,4 % (64/86) N = 86*	
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) ^a
Temps médian écoulé avant la survenue d'une poussée	> 32 semaines	20 semaines	> 32 semaines	14 semaines

a) $p = 0,031$.

* N et le taux de réponse ACR-Pédi 30 sont tirés de la phase initiale ouverte précédant la répartition aléatoire pour la phase à double insu.

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

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR-Pédi 30 était plus élevé (94 % vs 74 %) et moins de patients ont présenté des anticorps (5,9 % vs 25,6 %) avec l'association adalimumab et méthotrexate qu'avec l'adalimumab en monothérapie. Par conséquent, il est recommandé d'employer l'adalimumab en association avec du méthotrexate et d'employer l'adalimumab en monothérapie seulement dans le cas des patients chez qui l'emploi du méthotrexate n'est pas approprié.

Maladie de Crohn chez l'enfant

Méthodes et données démographiques

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) menée chez 192 enfants âgés de 6 à 17 ans (âge moyen de 13,6 ans) atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive, tel que défini par un score à l'indice d'activité de la maladie de Crohn chez l'enfant (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI]) > 30, qui n'avaient pas obtenu de réponse satisfaisante à un traitement classique ou qui avaient cessé de répondre à l'infliximab (environ 44 %). En tout, 188 des 192 enfants ont été répartis aléatoirement pendant la période à double insu (score PCDAI médian initial de 40; min.-max. : 25,0-62,5).

Les patients ont reçu leur traitement d'induction en mode ouvert à raison d'une dose calculée en fonction de leur poids corporel au début de l'étude. À la semaine 4, 188 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 en fonction de leur poids corporel pour prendre part à la période de traitement d'entretien à double insu. La majorité des patients étaient de sexe masculin (55,9 %), de race blanche (88,3 %), âgés ≥ 13 ans (64,9 %) et pesaient ≥ 40 kg (64,4 %). Dans la plupart des cas, la maladie de Crohn touchait le côlon (81,9 %) et/ou l'iléum (77,1 %). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les différents groupes créés selon la dose administrée au regard des

caractéristiques initiales. Au total, 102 patients étaient âgés de 13 à 17 ans et pesaient 40 kg ou plus (score PCDAI médian de 40,0; min.-max. : 25,0-62,5).

Résultats des études

Étude M06-806

Réponse clinique

Les taux de rémission clinique (score PCDAI \leq 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 59**.

Tableau 59. Taux de rémission et de réponse cliniques pendant la phase de traitement d'entretien à double insu

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

Abréviation – q 2 sem. : toutes les 2 semaines

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 42,3 %, respectivement. Parmi les 50 patients qui ont reçu la dose faible, ils ont été de 30,0 et 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 % vs 22,0 % et 38,5 % vs 24,0 % aux semaines 26 et 52, respectivement).

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

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

Parmi les patients qui présentaient des fistules au début de l'étude, 55,6 % (5/9) des patients 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 à au moins 2 visites consécutives après le début de l'étude) à la semaine 26. Ils étaient 55,6 % (5/9) et 23,1 % (3/13), respectivement, à avoir obtenu la fermeture de leurs fistules à la semaine 52.

Pendant la phase à double insu, le taux d'abandon du traitement a été de 17,3 % (9/52) dans le groupe ayant reçu la dose élevée et de 22,0 % (11/50) dans celui ayant reçu la 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 démontrées chez les adultes atteints d'hidradénite suppurée (*voir* 14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence, Adultes, 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.

Uvéite chez l'enfant

Méthodes et données démographiques

L'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans le cadre d'une étude comparative, à double insu et à répartition aléatoire menée chez 90 enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'une uvéite antérieure non infectieuse associée à l'arthrite juvénile idiopathique évolutive et dont la maladie s'est révélée réfractaire à un traitement par le méthotrexate 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 leur dose habituelle de méthotrexate au début de l'étude pendant une période allant jusqu'à 18 mois. L'administration en concomitance de doses stables de corticostéroïdes à action générale (équivalent à ≤ 0,2 mg/kg/jour de prednisolone) et topiques (maximum de 6 gouttes par jour) était autorisée à 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 60** résume l'étude clinique comparative ayant été menée chez des enfants atteints d'uvéite.

Tableau 60. Résumé de l'étude clinique comparative étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez des enfants atteints d'uvéite

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de filles)
SYCAMORE	Étude comparative avec placebo et à répartition aléatoire menée à double insu	Adalimumab à 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 des études

Réponse clinique

Comparativement au placebo, l'adalimumab a prolongé le temps écoulé avant l'échec thérapeutique (**figure 8** et **tableau 61**). Ces résultats sont fondés sur la 2^e analyse intermédiaire, qui a été réalisée après que 90 patients sur un échantillon total prévu de 114 ont été répartis de façon aléatoire.

Tableau 61. Résultats de l'analyse du temps écoulé avant l'échec thérapeutique dans l'étude sur l'uvéïte 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 <i>p</i> ^{c,d}
Placebo	30	18 (60,0)	24,1	–	–	–
Inflammation du segment antérieur ou comorbidité		7 (23,3)				
Emploi concomitant de médicaments		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		2 (3,3)				
Emploi concomitant de médicaments		11 (18,3)				
Interruption provisoire du traitement à l'étude		4 (6,7)				

Abréviations – IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés.

a) Estimée au moyen de la courbe de Kaplan-Meier.

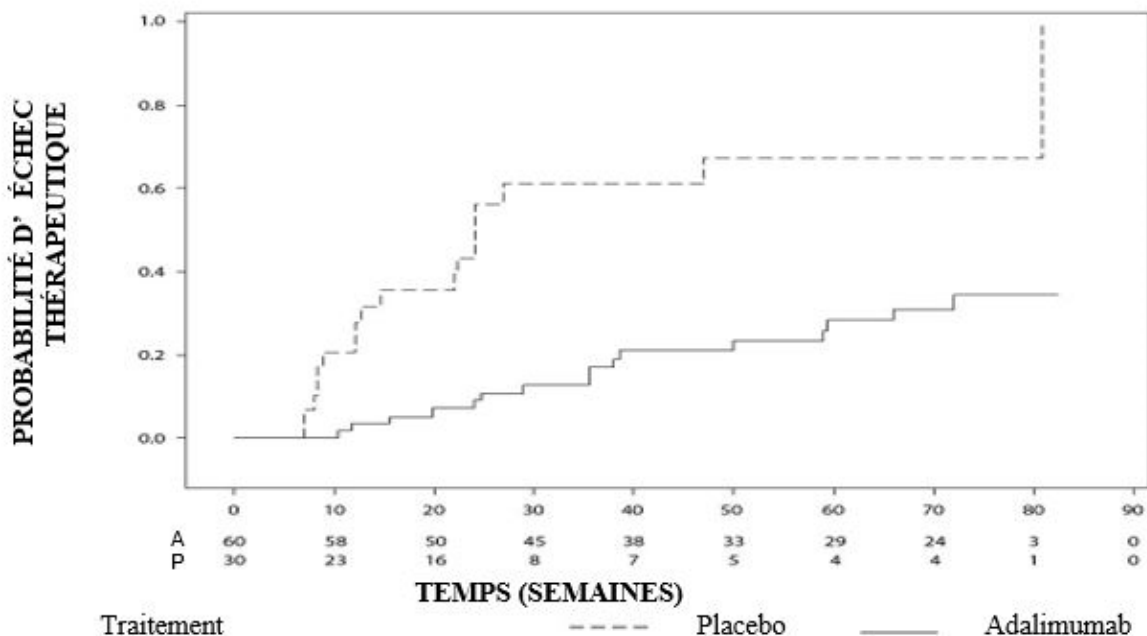
b) RRI de l'adalimumab par rapport au placebo dérivé de la régression des risques proportionnels où le traitement était un facteur.

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 2 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.



Remarque – P : placebo (nombre à risque); A : adalimumab (nombre à risque).

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

Colite ulcéreuse chez l'enfant

Méthodes et données démographiques

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 62](#) résume l'étude clinique comparative ayant été menée chez des enfants atteints de colite ulcéreuse.

Tableau 62. Résumé de l'étude clinique comparative étayant l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez des enfants atteints de colite ulcéreuse

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (N)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe (% de filles)
M11-290	Phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, phase d'induction à double insu comparative avec placebo, phase d'entretien à double insu comparative avec placebo avant la modification 4, phase d'induction ouverte et phase d'entretien à double insu après la modification 4	<p>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</p> <p>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</p> <p>Phase d'entretien : groupe ayant reçu la dose élevée d'adalimumab : 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) q 1 sem.</p> <p>Groupe ayant reçu la dose standard d'adalimumab : 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) q 2 sem.; placebo correspondant en alternance</p> <p>Groupe placebo (avant la modification 4)</p> <p>Sous-cutanée</p> <p>52 semaines</p>	93	14,1 ± 2,99 (5 à 17)	54,8

Définitions : q 1 sem. : toutes les semaines; q 2 sem. : toutes les 2 semaines

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 de l'étude

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 63](#)).

Tableau 63. 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 vs le 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 d'après le score Mayo total (définie comme un score 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 64](#)).

Tableau 64. 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 l'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 vs le 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 pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

Les études non cliniques ayant comparé Abrilada (également appelé PF-06410293) à l'adalimumab de référence (Humira-EU et Humira-US) comprennent des études de pharmacodynamie et de toxicologie comparatives.

16.1.1 Données pharmacodynamiques comparatives et non cliniques

Études in vitro

Le PF-06410293 a été comparé à l'adalimumab de référence (Humira-EU et Humira-US) en effectuant un certain nombre de tests fonctionnels et de liaison in vitro reflétant le mode d'action de l'adalimumab. La similarité entre ces différents agents a été démontrée lors de l'évaluation in vitro de leurs modes d'action. Des différences mineures ont été observées pour ce qui est de la liaison aux récepteurs FcγRIIIa-158F, mais elles n'ont pas été jugées significatives étant donné qu'elles n'ont eu aucun effet sur la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) dans les essais in vitro.

16.1.2 Toxicité comparative

Lors d'une étude comparative de 1 mois évaluant la toxicité de doses répétées (5 doses en tout), des singes cynomolgus (3/sexe/groupe) ont reçu, par injection sous-cutanée, une fois par semaine, soit le PF-06410293 soit l'adalimumab de référence (Humira-EU) à des doses allant de 0 (véhicule) à 157 mg/kg. Aucun des singes ayant reçu le PF-06410293 n'a présenté d'effet indésirable ni d'anticorps anti-médicament. Dans l'ensemble, l'administration du PF-06410293 n'a été associée à aucun problème de toxicité ou de tolérabilité différent de ceux associés à l'adalimumab de référence. Ces résultats pourraient avoir été faussés par la présence préalable d'une infection d'origine parasitaire chez certains animaux étudiés.

16.2 Toxicologie non clinique – Médicament biologique de référence

Toxicologie générale

Toxicité aiguë – Dose unique

On a mené 3 études de toxicité (2 chez la souris et 1 chez le rat) 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.

Durant une des études menées sur la souris, on a injecté une dose unique d'adalimumab (898 mg/kg) ou d'excipient témoin (soluté tampon de phosphate ou PBS) 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 sacrifié les animaux aux fins de l'autopsie.

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 les souris témoins. L'examen morphopathologique n'a mis au jour aucun changement pertinent 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 murins anti-IgG humaine (AMAH). Cette étude comprenait 4 groupes de souris (5 mâles et 5 femelles par groupe). Les animaux ont reçu par voie intraveineuse une dose unique d'excipient (PBS) ou d'adalimumab, à raison de 1,6, 16 ou 786 mg/kg (lot AFP603). On a surveillé l'apparition de signes cliniques, surtout ceux qui touchent le pelage. On a effectué des prélèvements sanguins avant le traitement, puis les 3^e, 5^e, 7^e, 9^e, 11^e et 13^e semaines après l'administration afin d'effectuer le dosage plasmatique de l'adalimumab par une technique immunoenzymatique (ELISA) et

de détecter la formation d'AMAH grâce à 2 techniques ELISA différentes. À la fin de l'étude, on a sacrifié tous les animaux pour mener 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 la conduite générale 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 13^e jour 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 5^e semaine. 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 plasmatiques 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 plasmatique d'adalimumab était invariablement inférieure à 0,6 mcg/mL, tandis qu'elle a atteint 70 mcg/mL à la 3^e semaine dans le groupe traité à raison de 16 mg/kg; après la 5^e semaine, l'adalimumab était indécélable 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 3^e semaine 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 indécélables chez la souris témoin et dans tout échantillon prélevé avant l'injection d'adalimumab. Grâce à une technique de dosage 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 5^e semaine chez la souris traitée à raison de 1,6 mg/kg mais pas avant la 11^e semaine chez celle qui avait reçu la dose de 16 mg/kg, tandis que les AMAH sont restés indécélables durant toute l'étude chez la souris traitée à raison de 786 mg/kg, situation que l'on a 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 5^e semaine chez les souris traitées à raison de 1,6 et 16 mg/kg, et des 9^e et 13^e semaines 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 la 5^e semaine chez toutes les souris traitées à raison de 1,6 et 16 mg/kg, et par immunocapture directe à la 13^e semaine chez celles qui avaient reçu la dose de 786 mg/kg. La détection d'AMAH dans tous les échantillons indique que ces anticorps s'étaient formés chez toutes les souris traitées après l'injection intraveineuse d'une dose unique d'adalimumab.

Durant l'étude menée chez le rat, on a injecté une dose unique d'adalimumab (898 mg/kg; lot AF601 « Ex pool ») ou d'excipient témoin (PBS) 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 sacrifié les animaux aux fins de l'autopsie.

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 l'autopsie, on a observé une splénomégalie légère ou modérée chez 3 mâles traités à raison de 898 mg/kg, et une légère splénomégalie chez 3 rats témoins. L'examen histopathologique des rates hypertrophiées a mis au jour une hématoïose extramédullaire modérée ou marquée. Ces changements n'ont pas été imputés 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 injecté 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 intraveineuse 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 dans 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 intraveineuse l'excipient témoin (PBS) ou de l'adalimumab (lot AFP603) 1 fois par semaine, les jours 1, 8, 15, 22 et 29. Le 30^e jour, on a sacrifié le principal groupe étudié, tandis qu'on laissait un autre groupe récupérer (groupe de récupération) pendant 4 semaines 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 une 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 (30^e jour) et du groupe de récupération (30^e et 57^e jours) 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 changement du comportement liés au traitement. Le poids corporel et le gain pondéral sont restés dans la même fourchette chez les animaux traités et les animaux 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, 70,9 et 157,2 mg/kg d'adalimumab par voie intraveineuse aux souris pendant 4 semaines se traduit par l'élévation de la C_{max} et des valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) (C_{max} : 1193, 1528, 4231 mcg/mL chez les mâles, 794, 2069, 5028 mcg/mL chez les femelles; ASC : 66 782, 104 612, 190 342 mcg•h/mL chez les mâles, 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 8^e jour après la 1^{re} administration, on a observé la formation d'AMAH en quantité significative chez les souris des 2 sexes dans tous les groupes traités. 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 70,9 mg/kg ($p < 0,01$) et entre les groupes traités à raison de 32,0 et 157,2 mg/kg ($p < 0,01$), mais pas entre les groupes qui recevaient respectivement les 2 plus fortes doses ($p > 0,05$). 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 dans 4 groupes et ont reçu l'excipient témoin (PBS) ou l'adalimumab (lot AFP603) à raison de 32, 70,9 et

157,2 mg/kg par injection intraveineuse (veine saphène interne de la patte postérieure droite ou gauche). L'adalimumab et l'excipient ont été injectés une fois par semaine à 5 reprises, les 1^{er}, 8^e, 15^e, 22^e et 29^e jours.

D'après les résultats de l'évaluation toxicocinétique, la C_{max} plasmatique et l'ASC relatives à l'adalimumab augmentent en proportion de la dose. Le volume de distribution centrale

($V_c = \text{dose}/C_{(0)}$) s'élevait à $39,7 \pm 7,9$ mL/kg (moyenne \pm écart-type). Les ASC consécutives à l'administration de doses uniques de 32, 70,9 et 157,2 mg/kg s'établissaient respectivement à $201\,317 \pm 88\,835$, $359\,667 \pm 127\,283$ et $808\,900 \pm 200\,581$ mcg•h/mL. La demi-vie terminale s'établissait à $13,5 \pm 4,6$ jours et la clairance, à $0,20 \pm 0,07$ 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 cellules B CD21+ a baissé un peu dans les follicules de la rate des singes mâles traités à raison de 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 de pareil changement dans les follicules des ganglions lymphatiques. Tous ces changements étaient très subtils et généralement réversibles. On les a donc considérés comme étant 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 ganglions lymphatiques, les muscles striés ou le cœur.

Singe (étude de 39 semaines)

On a mené une étude de 39 semaines 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 dans 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 intraveineuse hebdomadaire dans la veine saphène interne, pendant 39 semaines (40 injections en tout).

On n'a observé aucune différence significative entre le groupe traité et le groupe témoin 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 traités à raison de 32 et 82,9 mg/kg se comparait à celui des animaux témoins. L'administration de la plus forte dose s'est traduite par une légère baisse passagère du poids corporel à la 4^e semaine de l'essai, mais les animaux avaient repris tout le poids perdu à partir de la 6^e semaine. Le poids des femelles qui avaient reçu cette même dose a baissé un peu à partir de la 2^e semaine. Les différences de poids observées entre ces animaux et les animaux témoins n'atteignaient pas le seuil de signification ($p \leq 0,01$) 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 ailleurs, 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. On a jugé que ces changements étaient liés 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 plasmatiques et l'ASC relatives à 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 \pm écart-type) étaient de 2731 ± 467 , 6527 ± 2450 et $13\,563 \pm 1740$ 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 phase 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 traités à raison de 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 traité à raison de 82,9 mg/kg.

La plupart des changements immunohistochimiques observés dans les reins, la rate et les poumons se sont révélés 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 indécélable dans les vaisseaux sanguins des organes et des tissus examinés après cette période.

Carcinogénicité

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

Génotoxicité

Génotoxicité in vitro

On a étudié le pouvoir mutagène de l'adalimumab en menant le test d'Ames et l'essai 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 Petri, 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 suivant la méthode standard (directe) et 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 un rapport dose-effet et que l'essai était reproductible.

En comparant les boîtes de Petri qui contenaient l'adalimumab à ceux 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 révertants 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 l'on a observé la réaction attendue dans les boîtes témoins positifs et 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

On a étudié le pouvoir clastogène et antiméiotique de l'adalimumab administré en dose unique par voie intraveineuse en réalisant le test du micronoyau in vivo sur des souris NMRI. Les souris ont été réparties aléatoirement dans les 8 groupes suivants : 2 groupes témoins (excipient; 5 mâles et 5 femelles par

groupe), 4 groupes expérimentaux (5 mâles et 5 femelles par groupe) et 2 groupes témoins positifs (5 mâles et 5 femelles par groupe). Elles ont reçu par voie intraveineuse une seule dose de l'excipient témoin (PBS); d'adalimumab (lot AF601 « Ex-pool »), à raison de 224,5, 449,0 ou 898 mg/kg (2 groupes à la plus forte dose); ou d'une de 2 substances témoins à pouvoir clastogène ou antiméiotique reconnu, la 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 une des souris du groupe témoin (excipient) et une autre du groupe expérimental ayant reçu 898 mg/kg, 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, et proportion de cellules contenant des MN dépassant les plages des valeurs observées chez les animaux témoins négatifs et des valeurs témoins historiques négatives.

On n'a pas observé de différence significative entre les groupes exposés à l'adalimumab et les groupes témoins négatifs 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 à la 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 antiméiotique. 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 guénon 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 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. HUMIRA® (solution stérile, 50 mg/mL et 100 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 239280; monographie, AbbVie Corporation (21 avril 2021).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

Pr **ABRILADA**^{MD}

adalimumab injectable

40 mg/0,8 mL

Stylo prérempli pour injection sous-cutanée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Abrilada** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Abrilada** sont disponibles.

Abrilada est un médicament biologique similaire (biosimilaire) au 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.

Il est nécessaire de dépister la tuberculose évolutive ou non évolutive par test cutané à la tuberculine avant, pendant et après le traitement par **Abrilada**.

L'emploi de tout médicament peut causer des effets secondaires. Comme tous les médicaments qui agissent sur le système immunitaire, **Abrilada** peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

Mises en garde et précautions importantes

- **Réactions allergiques** : Si vous avez/votre enfant a une éruption cutanée sévère, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement par **Abrilada**, appelez votre médecin/le médecin de votre enfant immédiatement.
- **Lymphome T hépatosplénique** : On a fait état de très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et grave qui est souvent mortel, chez des patients qui recevaient de l'adalimumab. La plupart de ces patients avaient déjà reçu d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn et la plupart étaient des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin. 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 d'autres anti-TNF. Certains patients ayant reçu de l'adalimumab ont présenté des types de cancer appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Informez le médecin si vous avez/votre enfant a une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas. Le risque de lymphome (un type de cancer du système lymphatique) peut être plus grand que la moyenne chez les personnes plus gravement atteintes de polyarthrite rhumatoïde qui ont cette maladie depuis longtemps. Si vous prenez/votre enfant prend **Abrilada** ou un autre anti-TNF, il se peut que le risque de cancer soit plus grand. On a signalé des cas de lymphomes et d'autres cancers, notamment des cancers inhabituels, chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes qui recevaient des anti-TNF, dont l'adalimumab; ces cancers ont parfois entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui reçoivent des anti-TNF, le risque de lymphomes ou d'autres cancers peut être accru.

- **Symptômes pseudo-lupiques** : Certains patients ont eu des symptômes qui rappellent le lupus, mais ces symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement. Si vous présentez/votre enfant présente des douleurs à la poitrine qui ne s'en vont pas, de l'essoufflement, des douleurs articulaires ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil, appelez le 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 d'autres 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 d'autres anti-TNF ont eu des infections graves. Ces infections graves ont mis la vie de certains de ces patients en danger. Ces infections comprenaient la tuberculose, des infections causées par des bactéries ou des champignons, et des infections bactériennes qui se sont répandues partout dans l'organisme (état septique). Les causes de l'infection étaient notamment 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 de très rares cas de récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- **Troubles sanguins** : On a observé dans certains cas une diminution du nombre de cellules du sang (comme un taux faible de globules rouges [anémie] ou de plaquettes) chez des patients qui recevaient des anti-TNF. Si vous présentez/votre enfant présente des symptômes comme une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (bleus), vous devez communiquer avec votre médecin/le médecin de votre enfant sans tarder.

Pourquoi utilise-t-on Abrilada?

Le traitement par Abrilada doit être entrepris et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, 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 le profil d'efficacité et d'innocuité d'Abrilada.

Abrilada est un médicament qu'on emploie pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations;
- 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 patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire;
- les enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints d'une forme sévère de la maladie de Crohn ou atteints de la maladie de Crohn et qui n'ont 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 pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée modérément à sévèrement 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'aîne;

- les adultes atteints de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Le médecin vous a prescrit Abrilada pour atténuer les signes et les symptômes de votre psoriasis en plaques;
- les adultes atteints d'uvéïte, une maladie inflammatoire de l'œil;
- les enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'uvéïte 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'uvéïte peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant qu'on leur prescrive Abrilada. Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou si vous souffrez/votre enfant souffre de la maladie de Crohn, vous recevrez/votre enfant recevra d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas/votre enfant ne répond pas de façon satisfaisante à ces médicaments, on vous prescrira/lui prescrira Abrilada pour réduire les signes et les symptômes de la maladie.

Comment Abrilada agit-il?

Abrilada 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. Abrilada se lie à une protéine bien particulière, le TNF alpha (ou facteur de nécrose tumorale alpha), dont le taux est plus 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 chez l'adulte et chez l'enfant, l'hidradénite suppurée et le psoriasis. Les personnes atteintes de ces maladies fabriquent trop de TNF alpha. Le TNF alpha en excès peut s'attaquer aux tissus sains de l'organisme et causer de l'inflammation, surtout dans les tissus osseux, cartilagineux et articulaires, dans les tissus du tube digestif et au niveau de la peau. En se liant au TNF alpha, Abrilada réduit l'inflammation associée à ces maladies.

Abrilada 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/aider votre enfant à mener les activités quotidiennes (comme s'habiller, marcher et monter un escalier) et peut aider à empêcher que les dommages aux os et aux articulations ne s'étendent davantage. En outre, Abrilada contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleurs au dos et raideurs matinales) et de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant ou de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant (douleurs abdominales et diarrhée). Abrilada peut aider à favoriser une croissance et un développement pubertaire normaux et 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). Abrilada peut également aider à améliorer la productivité au travail et normaliser les activités des personnes qui s'occupent d'enfants atteints de la maladie de Crohn.

Abrilada est également utilisé pour traiter les lésions inflammatoires (nodules et abcès) chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée.

Abrilada aide aussi à atténuer les signes et les symptômes du psoriasis (comme la douleur, les démangeaisons et les plaques squameuses sur la peau).

Abrilada aide à maîtriser l'uvéïte en réduisant le risque d'inflammation et de perte de la vue chez les adultes et les enfants.

Toutefois, Abrilada peut aussi réduire la capacité de l'organisme à combattre les infections. Le fait de prendre Abrilada peut vous rendre/rendre votre enfant plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections dont vous souffrez/votre enfant souffre déjà.

Quels sont les ingrédients d'Abrilada?

Ingrédient médicamenteux : adalimumab

Ingrédients non médicamenteux : EDTA disodique dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose et eau pour injection.

Sous quelle forme se présente Abrilada?

Stylo prérempli : Auto-injecteur unidosé de 1 mL contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL).

L'embout du piston de la seringue et le capuchon de l'aiguille ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Vous ne devez pas/votre enfant ne doit pas prendre Abrilada si :

- vous êtes/votre enfant est allergique à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit (voir la section **Quels sont les ingrédients d'Abrilada?**);
- vous avez/votre enfant a une infection grave, comme la tuberculose, une infection causée par une bactérie ou un champignon, ou encore une infection bactérienne qui s'est répandue dans tout l'organisme (état septique);
- vous souffrez/votre enfant souffre d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classe III ou IV de la NYHA).

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant avant d'utiliser Abrilada. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, ou de ceux de votre enfant, notamment si :

- vous souffrez ou avez souffert/votre enfant souffre ou a souffert d'une infection, peu importe le type, y compris les infections qui ne touchent qu'une partie du corps (comme 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/exposer votre enfant au risque d'effets secondaires graves pendant le traitement par Abrilada. Dans le doute, parlez-en à votre médecin/au médecin de votre enfant;
- vous présentez/votre enfant présente des antécédents d'infections récurrentes ou d'une autre maladie qui peut vous rendre/rendre votre enfant plus vulnérable aux infections, y compris les infections fongiques (à champignons);
- vous présentez/votre enfant présente des antécédents de tuberculose ou vous avez/votre enfant a 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/le médecin de votre enfant immédiatement. Votre médecin/le médecin de votre enfant devra vous examiner/l'examiner et réaliser un test cutané;
- vous avez/votre enfant a déjà résidé ou voyagé dans des régions où il y a un risque plus élevé de certaines infections, comme la tuberculose, l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose, la blastomycose

ou des infections parasitaires. Ces infections sont causées par une bactérie ou un champignon qui peut s'attaquer aux poumons ou à d'autres régions du corps. Si vous prenez/votre enfant prend Abrilada, ces infections peuvent devenir actives ou plus sévères. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà résidé ou voyagé/que votre enfant a déjà résidé ou voyagé dans des régions où ces infections sont courantes, demandez-le à votre médecin/au médecin de votre enfant;

- vous avez/votre enfant a déjà présenté une lésion hépatique ou été infecté par le virus de l'hépatite B ou vous êtes/votre enfant est à risque de contracter une infection par le virus de l'hépatite B. Les signes et les symptômes sont notamment : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs articulaires, fièvre, urine brun foncé, vomissements et douleurs abdominales. Si vous éprouvez/votre enfant éprouve l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin/le médecin de votre enfant. Ceux-ci peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par Abrilada;
- vous avez/votre enfant a des engourdissements ou des picotements, ou vous avez souffert ou souffrez/votre enfant a souffert ou souffre actuellement d'une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré;
- vous souffrez ou avez déjà souffert/votre enfant souffre ou a déjà souffert d'insuffisance cardiaque;
- vous devez/votre enfant doit subir une intervention chirurgicale ou dentaire importante;
- vous devez/votre enfant doit recevoir un vaccin contre n'importe quelle maladie. Avant d'entreprendre le traitement par Abrilada, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants conformément aux lignes directrices en cours;
- vous prenez/votre enfant prend 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/votre enfant peut prendre d'autres médicaments s'ils ont été prescrits par votre médecin/le médecin de votre enfant ou si le médecin a dit que vous pouviez/votre enfant pouvait les prendre pendant le traitement par Abrilada. Vous devez informer votre médecin/le médecin de votre enfant de tous les médicaments que vous prenez/que votre enfant prend (par exemple, des médicaments contre l'hypertension) avant de commencer à prendre Abrilada;
- vous prenez/votre enfant prend d'autres médicaments contre la maladie de Crohn ou une autre maladie. Vous pouvez prendre/votre enfant peut prendre d'autres médicaments s'ils ont été prescrits par votre médecin/le médecin de votre enfant ou si le médecin a dit que vous pouviez/votre enfant pouvait les prendre pendant le traitement par Abrilada. Vous devez informer le médecin de tous les médicaments que vous prenez/que prend votre enfant pour d'autres maladies avant que vous ne commenciez/qu'il ne commence à prendre Abrilada;
- vous prenez/votre enfant prend 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/votre enfant est enceinte ou pourrait le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter/votre enfant allaite ou prévoit allaiter.

Si vous n'êtes pas sûr qu'une de ces situations s'applique à vous/à votre enfant ou si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre médecin/au médecin de votre enfant.

Autres mises en garde

Si vous avez/votre enfant a été traitée par Abrilada 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'Abrilada administrée pendant la grossesse. Il est important que vous informiez le médecin du nourrisson ou tout

autre professionnel de la santé que vous avez/votre enfant a utilisé Abrilada pendant la grossesse, afin qu'il puisse déterminer quand le nourrisson pourra recevoir un vaccin.

Informez votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant de tous les produits de santé que vous ou votre enfant prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Abrilada :

Vous ne devez pas/votre enfant ne doit pas prendre Abrilada avec :

- d'autres anti-TNF, comme Enbrel[®], Remicade[®], Cimzia[®] et Simponi[®];
- l'abatacept (Orencia[®]);
- l'anakinra (Kineret[®]).

Si vous avez des questions à ce sujet, posez-les à votre médecin/au médecin de votre enfant.

Comment prendre Abrilada?

Abrilada est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Dose habituelle

Adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante :

- La posologie recommandée est de 40 mg administrés toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

Patient âgé de 2 ans et plus atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

- patient pesant 10 à moins de 30 kg : la posologie recommandée d'Abrilada est de 20 mg administrés toutes les 2 semaines;
- patient pesant 30 kg ou plus : la posologie recommandée d'Abrilada est de 40 mg administrés toutes les 2 semaines.

Une fiole de 40 mg, une seringue préremplie de 10 mg ou une seringue préremplie de 20 mg sont également offertes pour les patients qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg d'Abrilada.

Adulte atteint de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), et 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.

Adulte atteint d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant

2 jours consécutifs), et de 80 mg à la semaine 2 (administrés à raison de 2 injections de 40 mg le même jour).

- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

Adulte atteint de psoriasis ou d'uvéite :

- La posologie recommandée est de 1 dose initiale de 80 mg, suivie de 1 dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale.

Enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de 4 injections de 40 mg le même jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant 2 jours consécutifs), et de 80 mg à la semaine 2 (administrés à raison de 2 injections de 40 mg). À compter de la semaine 4, le traitement d'entretien est de 20 mg toutes les 2 semaines. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les 2 semaines (administrée en 1 seule injection de 40 mg).

Une fiole de 40 mg ou une seringue préremplie de 20 mg sont offertes pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus atteints d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée est de 1 dose initiale de 80 mg administrée par injection sous-cutanée, suivie de 1 dose de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les semaines.

Enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'uvéite :

- Enfant 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.
- Enfant pesant 30 kg et 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 fiole de 40 mg est offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg d'Abrilada.

Enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse :

- Enfants pesant moins de 40 kg : la posologie pour le traitement d'induction est de 80 mg à la semaine 0 et 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 et 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.

Surdose

Si vous prenez/votre enfant prend accidentellement Abrilada plus souvent qu'il ne vous a/qu'il ne lui a été prescrit, communiquez immédiatement avec votre médecin/le médecin de votre enfant ou avec le centre antipoison de votre région.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'Abrilada, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez/votre enfant oublie une injection, injectez la dose dès que vous vous rendez/votre enfant se rend compte de l'oubli. Par la suite, injectez la prochaine dose conformément à l'horaire d'injection habituel.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Abrilada?

Lorsque vous prenez Abrilada, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'emploi d'Abrilada 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/votre enfant remarque un des effets suivants, informez-en votre médecin/le médecin de votre enfant tout de suite :

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autre signe de réaction allergique;
- enflure du visage, des mains, des pieds;
- difficulté à respirer ou à avaler;
- gain de poids soudain : peut indiquer l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque;
- ecchymoses (bleus) ou saignements qui se produisent très facilement, teint très pâle : peuvent indiquer un trouble sanguin, comme un taux faible de globules rouges (anémie) ou de plaquettes.

Si vous remarquez/votre enfant remarque un des effets suivants, informez-en votre médecin/le médecin de votre enfant dès que possible :

- signes d'infection tels que la fièvre, un malaise, une plaie, des troubles dentaires ou une 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 : peuvent indiquer l'apparition ou l'aggravation de l'hidradénite suppurée, l'apparition ou l'aggravation du psoriasis ou une infection cutanée;

- alopécie (chute des cheveux);
- changements dans la couleur de la peau;
- changements de la couleur de l'urine (urine foncée ou rouge);
- accentuation de l'apparence des cicatrices;
- sueurs nocturnes;
- perte de poids;
- douleurs à l'abdomen ou à la poitrine.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Réaction au point d'injection		√	
FRÉQUENT			
Toux et symptômes du rhume, y compris le mal de gorge		√	
Maux de tête	√		
Éruption cutanée		√	
Nausées		√	
Pneumonie		√	√
Fièvre		√	
Douleurs à l'abdomen	√		
RARE			
Tuberculose		√	√
Autre infection grave		√	√
Troubles neurologiques		√	√
Appendicite		√	√
Caillots sanguins : douleurs à l'abdomen, douleurs à la poitrine, douleurs aux jambes ou aux bras avec rougeur et enflure		√	√
Infection de la vessie (douleur en urinant)		√	√
Hépatite (jaunisse [coloration jaune de la peau, urine foncée], douleurs à l'abdomen, fatigue)		√	√

Si vous ou votre enfant présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Conseil général sur les médicaments d'ordonnance

Si vous avez/votre enfant a des questions au sujet de ce médicament ou de la maladie dont vous êtes/votre enfant est atteint, posez-les à votre médecin/au médecin de votre enfant ou à un autre professionnel de la santé. Il arrive parfois que l'on prescrive des médicaments pour d'autres raisons que celles qui figurent dans le feuillet **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**. Si vous avez/votre enfant a des inquiétudes au sujet de ce médicament, parlez-en au médecin. Le médecin ou le pharmacien peuvent vous remettre/remettre à votre enfant de l'information sur ce médicament rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Ne prenez pas ce médicament/votre enfant ne doit pas prendre ce médicament pour soigner une autre maladie que celle pour laquelle il a été prescrit. Ne partagez pas ce médicament avec d'autres personnes. Vous avez accès à un service d'information en appelant au numéro sans frais 1-800-463-6001.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les 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](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 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

- Conservez le stylo prérempli Abrilada au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C.
- Laissez le stylo prérempli Abrilada dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser afin de le protéger de la lumière directe du soleil.
- **Ne congelez pas le stylo prérempli Abrilada.** Ne pas utiliser si le produit a gelé, même s'il est décongelé.
- Abrilada, lorsqu'il a été conservé au réfrigérateur, peut être utilisé jusqu'à la date de péremption inscrite sur la boîte ou sur le stylo prérempli. N'utilisez pas Abrilada après la date de péremption.
- Si nécessaire (durant un voyage par exemple), Abrilada peut être conservé à la température ambiante (maximum de 30 °C) pendant une seule période maximale de 30 jours. Laissez Abrilada dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser afin de le protéger de la lumière directe du soleil.
- Jetez Abrilada s'il n'a pas été utilisé durant cette période de 30 jours à la température ambiante.
- Notez la date où vous sortez Abrilada du réfrigérateur pour la première fois dans les espaces prévus à cette fin sur la boîte du stylo prérempli Abrilada.
- Protégez Abrilada de la chaleur et du froid extrêmes.
- Abrilada est un médicament liquide limpide et incolore à brun très clair. Si le liquide est embrouillé, coloré ou contient des particules ou des flocons, n'utilisez pas le stylo prérempli.
- Attention de ne pas échapper ou écraser le stylo, car il renferme une seringue de verre.

- Usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

Gardez Abrilada, le matériel d'injection et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Abrilada :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 14 novembre 2022

Pr **ABRILADA**^{MD}

adalimumab injectable

40 mg/0,8 mL

Stylo prérempli pour injection sous-cutanée

MODE D'EMPLOI

Conservez ce feuillet. Ce mode d'emploi indique, étape par étape, comment préparer et administrer une injection.

Conservation

- Conservez le stylo prérempli Abrilada au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C.
- Laissez le stylo prérempli Abrilada dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser afin de le protéger de la lumière directe du soleil.
- **Ne congelez pas le stylo prérempli Abrilada. Ne pas** utiliser si le produit a gelé, même s'il est décongelé.
- Abrilada, lorsqu'il a été conservé au réfrigérateur, peut être utilisé jusqu'à la date de péremption inscrite sur la boîte ou sur le stylo prérempli. **N'utilisez pas** Abrilada après la date de péremption.
- Si nécessaire (durant un voyage par exemple), Abrilada peut être conservé à la température ambiante (maximum de 30 °C) pendant une seule période maximale de 30 jours. Laissez Abrilada dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser afin de le protéger de la lumière directe du soleil.
- Jetez Abrilada s'il n'a pas été utilisé durant cette période de 30 jours à la température ambiante.
- Notez la date où vous sortez Abrilada du réfrigérateur pour la première fois dans les espaces prévus à cette fin sur la boîte du stylo prérempli Abrilada.
- **Protégez** Abrilada de la chaleur et du froid extrêmes.
- Abrilada est un médicament liquide limpide et incolore à brun très clair. Si le liquide est embrouillé, coloré ou contient des particules ou des flocons, **n'utilisez pas** le stylo prérempli.
- Attention de ne pas échapper ou écraser le stylo, car il renferme une seringue de verre.
- Usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

Gardez Abrilada, le matériel d'injection et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

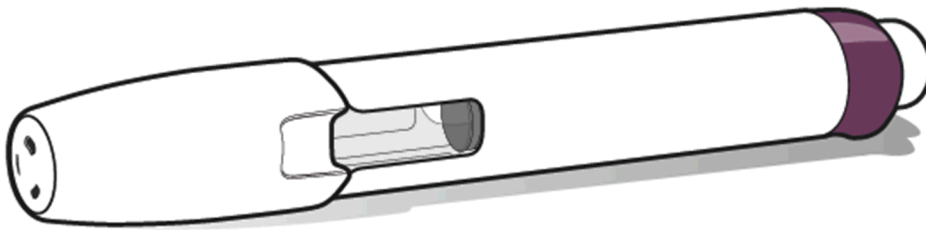
Abrilada se présente sous la forme d'un stylo prérempli à usage unique (jetable) qui contient une seule dose de médicament.

Abrilada peut être administré par le patient lui-même, un aidant ou un professionnel de la santé.

Ne tentez pas d'injecter Abrilada avant d'avoir lu et compris le mode d'emploi. Si votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant détermine que vous ou un aidant pourriez vous

faire/faire à votre enfant des injections d'Abrilada à domicile, vous devriez recevoir une formation sur la bonne façon de préparer et d'injecter Abrilada.

De plus, il est important de discuter avec votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant pour être sûr de bien comprendre la dose d'Abrilada à administrer. Pour vous souvenir du moment où il faut injecter Abrilada, vous pouvez l'indiquer à l'avance sur un calendrier. Téléphonnez à votre professionnel de la santé/au professionnel de la santé de votre enfant si vous avez des questions sur la bonne façon d'injecter Abrilada.



Étape 1. Matériel nécessaire

- Vous aurez besoin du matériel suivant pour chaque injection d'Abrilada. Vous devrez le placer sur une surface plane et propre.
 - 1 stylo prérempli Abrilada (inclus dans la boîte)
 - 1 tampon d'alcool (non inclus dans la boîte d'Abrilada)
 - 1 tampon d'ouate ou 1 compresse de gaze (non inclus dans la boîte d'Abrilada)
 - 1 contenant non perforable pour objets pointus ou tranchants (non inclus dans la boîte d'Abrilada) dans lequel vous jetterez le stylo. Consultez l'étape 10 « Mise au rebut du stylo prérempli usagé » à la fin de ce mode d'emploi.

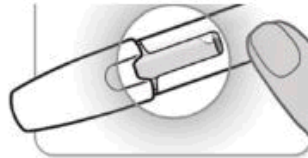
Étape 2. Préparation

- Retirez la boîte d'Abrilada du réfrigérateur.
- Vérifiez que le nom du médicament (Abrilada) figure bien sur la boîte et l'étiquette du stylo prérempli.
- Sortez un stylo prérempli Abrilada de la boîte. Gardez-le à l'abri de la lumière directe du soleil. Remettez au réfrigérateur la boîte d'origine qui contient des stylos préremplis neufs.
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli :
 - si celui-ci ou la boîte qui le contenait ont été échappés;
 - si son contenu a été gelé ou décongelé;
 - s'il a été exposé à la lumière directe du soleil;
 - s'il semble endommagé;
 - si les sceaux d'une boîte neuve étaient brisés avant que vous ne l'ouvriez;
 - s'il a été conservé hors du réfrigérateur pendant plus de 30 jours;
 - si la date de péremption est dépassée;
 - si le liquide est embrouillé, coloré ou contient des particules ou des flocons.
- Pour que l'injection soit plus agréable, vous pouvez laisser le stylo prérempli à la température ambiante pendant 15 à 30 minutes avant l'injection.

- **N'essayez pas** de réchauffer Abrilada d'une autre manière (au four à micro-ondes ou dans l'eau chaude, par exemple).
- **N'agitez pas** le stylo prérempli, car cela pourrait altérer le médicament.
- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon, puis séchez-les bien.
- **N'enlevez pas** le capuchon avant d'être prêt à faire l'injection.

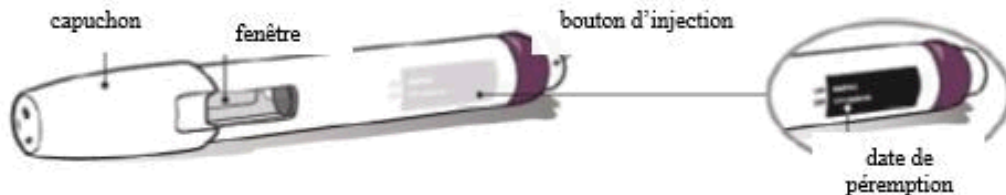
Étape 3. Vérification du médicament et de la date de péremption

Étape 3
Vérifiez le médicament et la date de péremption



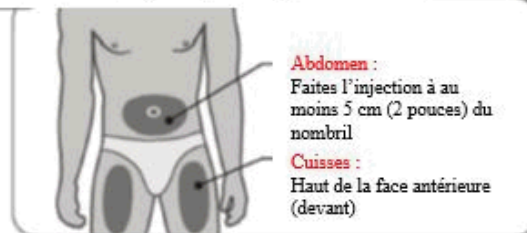
- Observez attentivement le médicament visible par la fenêtre.
- Vérifiez que le médicament est limpide et incolore à brun très clair, et qu'il ne contient ni flocons ni particules.
- La présence de bulles dans la fenêtre est normale.
- Vérifiez la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo prérempli. L'endroit où cette date est inscrite est illustré ci-dessous. **N'utilisez pas** le stylo si la date de péremption est dépassée.

Si vous avez des questions au sujet de ce médicament, posez-les à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien/au professionnel de la santé ou au pharmacien de votre enfant.



Étape 4. Choix et préparation du point d'injection

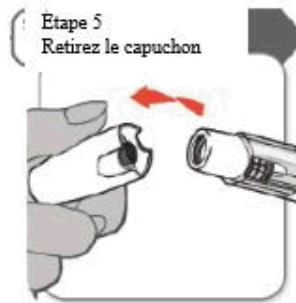
Étape 4
Choisissez et préparez le point d'injection



- Choisissez un point d'injection différent chaque fois que vous injectez le médicament.
 - N'injectez le médicament que sur le devant des cuisses ou le bas de l'abdomen (ventre), comme sur l'illustration. Si vous choisissez l'abdomen, n'injectez pas le médicament à moins de 5 cm (2 pouces) du nombril.

- Chaque nouvelle injection doit être administrée à au moins 3 cm d'un endroit où vous avez déjà injecté le médicament.
- **N'injectez pas** le médicament dans une partie osseuse du corps ni dans une région où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée (durcie), ni sur une cicatrice ou des vergetures.
 - Si vous souffrez/si votre enfant souffre de psoriasis, n'injectez pas le médicament directement dans une plaque surélevée, épaisse, rouge et squameuse ou dans d'autres lésions de la peau.
- **N'injectez pas** le médicament à travers des vêtements.
- Frottez la peau avec un tampon imbibé d'alcool.
- Laissez la peau sécher **sans** l'éventer ni souffler dessus.
- Ensuite, **ne touchez pas** cet endroit avant d'injecter le médicament.

Étape 5. Retrait du capuchon

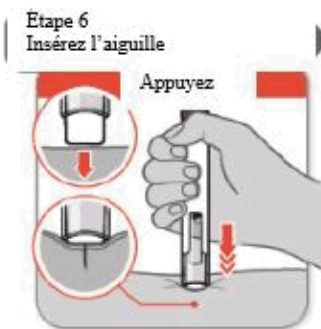


- Retirez le capuchon en tournant.
- Jetez le capuchon dans le contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants, car vous n'en aurez plus besoin.

Important : Manipulez le stylo prérempli avec soin pour éviter toute piqûre accidentelle.

Remarque : Le capuchon de l'aiguille s'enlève en même temps que le capuchon du stylo.

Étape 6. Insertion de l'aiguille

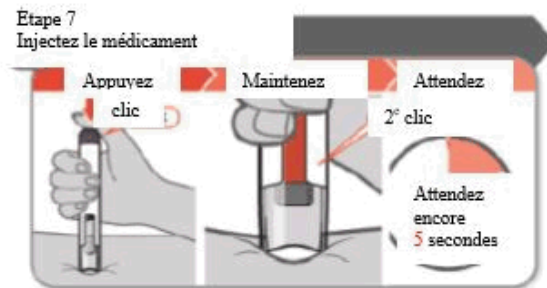


- **Appuyez** fermement le stylo prérempli sur la peau à un angle de 90 degrés, comme sur l'illustration.

Remarque : L'aiguille s'enfonce dans la peau lorsque vous appuyez sur le stylo prérempli. Vous ne pourrez enfoncer le bouton d'injection qu'à l'étape 7, lorsque vous appuierez assez fermement sur le stylo.

- **Continuez d'appuyer le stylo sur la peau jusqu'à l'étape 9.**

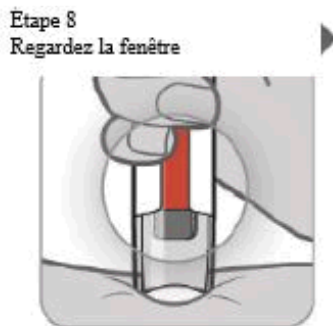
Étape 7. Injection du médicament



- **Enfoncez** complètement le bouton d'injection et vous entendrez un « clic » qui signifie que l'injection est commencée.
- **Maintenez** le stylo prérempli fermement contre la peau pendant que la marque orange s'allonge sur la fenêtre. Vous entendrez un deuxième « clic ».
- **Attendez** au moins 5 secondes après le deuxième « clic » pour vous assurer que toute la dose a été administrée.

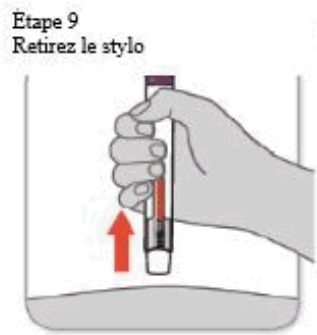
Remarque : Si vous ne pouvez pas enfoncer le bouton d'injection, c'est parce que vous n'appuyez pas assez fermement sur le stylo prérempli. Consultez la section « Questions et réponses » pour en savoir plus sur ce qu'il faut faire lorsque le bouton d'injection ne s'enfonce pas.

Étape 8. Vérification de la fenêtre



- Vous devriez voir une marque orange dans la fenêtre.
- **Pour retirer le stylo prérempli, il faut attendre au moins 5 secondes après le deuxième « clic » et que la marque orange occupe toute la fenêtre.**

Étape 9. Retrait du stylo prérempli



- **Retirez** le stylo prérempli de la peau.
Remarque : L'aiguille sera automatiquement couverte dès que le stylo prérempli sera retiré de la peau.
- Si la marque orange n'occupe pas toute la fenêtre, c'est que la dose n'a pas été administrée complètement. Téléphonez immédiatement à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien/au professionnel de la santé ou au pharmacien de votre enfant.
- **N'injectez pas une autre dose.**

Étape 10. Mise au rebut du stylo prérempli usagé



- **Ne jetez pas** les stylos préremplis avec les ordures ménagères ni dans votre bac à recyclage.
- Jetez le stylo prérempli dans un contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants tout de suite après l'injection du médicament.
- Si vous n'avez pas de contenant conçu spécialement à cet effet (contenant pour objets pointus et tranchants), vous pouvez utiliser un contenant de plastique rigide pourvu d'un couvercle vissable ou un contenant métallique pourvu d'un couvercle de plastique sur lequel figure la mention « seringues souillées ». N'utilisez pas de contenant en verre ou en plastique transparent.
- Gardez toujours le contenant hors de la vue et de la portée des enfants.
- Quand le contenant est plein aux deux tiers, scellez-en le couvercle avec du ruban gommé pour éviter qu'il ne se détache, et débarrassez-vous du contenant en suivant les instructions du médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. **NE METTEZ JAMAIS LE CONTENANT DANS LES ORDURES MÉNAGÈRES OU LE BAC À RECYCLAGE.**
- Vous devez observer toute loi provinciale ou régionale relative à la mise au rebut des aiguilles et des seringues.

Étape 11. Après l'injection



- Examinez bien le point d'injection. S'il y a du sang, placez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection, puis appuyez légèrement dessus pendant quelques secondes.
- **Ne frottez pas** le point d'injection.
Remarque : Conservez les stylos préremplis neufs au réfrigérateur, dans leur boîte d'origine.

Questions et réponses

Que faire si le stylo prérempli a été échappé?

Ne l'utilisez pas, même s'il ne semble pas endommagé. Jetez-le de la même façon qu'un stylo prérempli usagé. Il faudra utiliser un nouveau stylo prérempli pour faire l'injection.

Puis-je utiliser un stylo prérempli tout de suite en le sortant du réfrigérateur?

Oui; il se pourrait cependant que vous constatiez que l'emploi du stylo prérempli à la température ambiante réduit le picotement ou l'inconfort. Si vous laissez le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant l'injection, vous ne devez pas l'exposer à la lumière directe du soleil, car cela pourrait altérer le médicament.

Que faire si je dois partir en voyage?

En voyage, vous pouvez conserver le stylo prérempli dans sa boîte à la température ambiante (maximum de 30 °C) pendant une période maximale de 30 jours.

Est-il acceptable d'agiter le stylo prérempli avant de l'utiliser?

Non, n'agitez pas le stylo prérempli, car cela pourrait altérer le médicament. Quand vous examinez le médicament, inclinez délicatement le stylo prérempli d'avant en arrière en regardant bien la fenêtre. La présence de bulles dans la fenêtre est normale.

Dois-je enlever les bulles d'air présentes dans le stylo prérempli avant de faire l'injection?

Non, n'essayez pas d'enlever les bulles d'air.

Des gouttes de médicament sont apparues au bout de l'aiguille. Est-ce normal?

Oui, il est normal que vous aperceviez quelques gouttes de liquide au bout de l'aiguille lorsque vous enlèverez le capuchon.

Puis-je réinsérer l'aiguille si je décide d'utiliser un autre point d'injection?

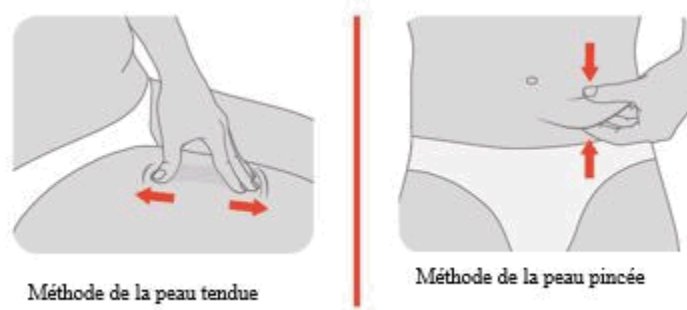
Non, il **ne faut pas** réinsérer l'aiguille dans la peau. Si vous décidez de changer de point d'injection et que vous avez déjà inséré l'aiguille, il faudra utiliser un autre stylo prérempli. Une fois que le bouton d'injection est enfoncé, il ne faut pas sortir l'aiguille de la peau tant que l'injection n'est pas terminée.

J'ai appuyé le stylo prérempli sur la peau, mais je n'arrive pas à enfoncer le bouton d'injection. Que devrais-je faire?

Lâchez le bouton d'injection et appuyez le stylo prérempli plus fermement sur la peau. Ensuite, essayez encore une fois d'enfoncer le bouton. Si cela ne fonctionne pas, le fait de tendre la peau pourrait rendre le point d'injection plus ferme et ainsi aider à enfoncer le bouton d'injection.

Est-ce que je peux pincer ou tendre la peau au point d'injection?

Oui, le fait de pincer ou de tendre la peau avant l'injection pourrait rendre le point d'injection plus ferme et ainsi aider à enfoncer le bouton d'injection.



Dois-je garder le doigt sur le bouton d'injection pendant toute l'injection?

Non, vous pouvez cesser d'enfoncer le bouton dès que l'injection est commencée. Il faut toutefois veiller à maintenir le stylo prérempli fermement appuyé sur la peau. L'administration du médicament se poursuivra.

Combien de temps l'injection dure-t-elle?

Elle dure normalement de 3 à 10 secondes, entre le début de l'administration et le deuxième « clic ». Après le deuxième « clic », il faut maintenir le stylo en place pendant au moins 5 secondes, pour s'assurer que la dose complète est administrée.

Que faire si je vois plus d'une petite goutte de médicament sur la peau après avoir fait l'injection?

Rien sur le moment; toutefois, à la prochaine injection, attendez un peu plus avant de retirer le stylo prérempli de la peau pour vous assurer d'avoir administré la dose complète.

Que faire si j'ai des questions sur Abrilada ou sur le stylo prérempli?

Posez-les à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien/au professionnel de la santé ou au pharmacien de votre enfant.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

Pr **ABRILADA**^{MD}

adalimumab injectable

10 mg/0,2 mL, 20 mg/0,4 mL, 40 mg/0,8 mL

Seringue unidose préremplie pour injection sous-cutanée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Abrilada** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Abrilada** sont disponibles.

Abrilada est un médicament biologique similaire (biosimilaire) au 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.

Il est nécessaire de dépister la tuberculose évolutive ou non évolutive par test cutané à la tuberculine avant, pendant et après le traitement par **Abrilada**.

L'emploi de tout médicament peut causer des effets secondaires. Comme tous les médicaments qui agissent sur le système immunitaire, **Abrilada** peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

Mises en garde et précautions importantes

- **Réactions allergiques** : Si vous avez/votre enfant a une éruption cutanée sévère, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement par **Abrilada**, appelez votre médecin/le médecin de votre enfant immédiatement.
- **Lymphome T hépatosplénique** : On a fait état de très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et grave qui est souvent mortel, chez des patients qui recevaient de l'adalimumab. La plupart de ces patients avaient déjà reçu d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn et la plupart étaient des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin. 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 d'autres anti-TNF. Certains patients ayant reçu de l'adalimumab ont présenté des types de cancer appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Informez le médecin si vous avez/votre enfant a une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas. Le risque de lymphome (un type de cancer du système lymphatique) peut être plus grand que la moyenne chez les personnes plus gravement atteintes de polyarthrite rhumatoïde qui ont cette maladie depuis longtemps. Si vous prenez/votre enfant prend **Abrilada** ou un autre anti-TNF, il se peut que le risque de cancer soit plus grand. On a signalé des cas de lymphomes et d'autres cancers, notamment des cancers inhabituels, chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes qui recevaient des anti-TNF, dont l'adalimumab; ces cancers ont parfois entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui reçoivent des anti-TNF, le risque de lymphomes ou d'autres cancers peut être accru.

- **Symptômes pseudo-lupiques** : Certains patients ont eu des symptômes qui rappellent le lupus, mais ces symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement. Si vous présentez/votre enfant présente des douleurs à la poitrine qui ne s'en vont pas, de l'essoufflement, des douleurs articulaires ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil, appelez le 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 d'autres 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 d'autres anti-TNF ont eu des infections graves. Ces infections graves ont mis la vie de certains de ces patients en danger. Ces infections comprenaient la tuberculose, des infections causées par des bactéries ou des champignons, et des infections bactériennes qui se sont répandues partout dans l'organisme (état septique). Les causes de l'infection étaient notamment 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 de très rares cas de récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- **Troubles sanguins** : On a observé dans certains cas une diminution du nombre de cellules du sang (comme un taux faible de globules rouges [anémie] ou de plaquettes) chez des patients qui recevaient des anti-TNF. Si vous présentez/votre enfant présente des symptômes comme une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (bleus), vous devez communiquer avec votre médecin/le médecin de votre enfant sans tarder.

Pourquoi utilise-t-on Abrilada?

Le traitement par Abrilada doit être entrepris et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, 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'uvéïte chez l'adulte et chez l'enfant, et qui connaît le profil d'efficacité et d'innocuité d'Abrilada.

Abrilada est un médicament qu'on emploie pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations;
- 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 patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire;
- les enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints d'une forme sévère de la maladie de Crohn ou atteints de la maladie de Crohn et qui n'ont 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 pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée modérément à sévèrement 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'aîne;

- les adultes atteints de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Le médecin vous a prescrit Abrilada pour atténuer les signes et les symptômes de votre psoriasis en plaques;
- les adultes atteints d'uvéïte, une maladie inflammatoire de l'œil;
- les enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'uvéïte 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'uvéïte peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant qu'on leur prescrive Abrilada. Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou si vous souffrez/votre enfant souffre de la maladie de Crohn, vous recevrez/votre enfant recevra d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas/votre enfant ne répond pas de façon satisfaisante à ces médicaments, on vous prescrira/lui prescrira Abrilada pour réduire les signes et les symptômes de la maladie.

Comment Abrilada agit-il?

Abrilada 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. Abrilada se lie à une protéine bien particulière, le TNF alpha (ou facteur de nécrose tumorale alpha), dont le taux est plus 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 chez l'adulte et chez l'enfant, l'hidradénite suppurée et le psoriasis. Les personnes atteintes de ces maladies fabriquent trop de TNF alpha. Le TNF alpha en excès peut s'attaquer aux tissus sains de l'organisme et causer de l'inflammation, surtout dans les tissus osseux, cartilagineux et articulaires, dans les tissus du tube digestif et au niveau de la peau. En se liant au TNF alpha, Abrilada réduit l'inflammation associée à ces maladies.

Abrilada 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/aider votre enfant à mener les activités quotidiennes (comme s'habiller, marcher et monter un escalier) et peut aider à empêcher que les dommages aux os et aux articulations ne s'étendent davantage. En outre, Abrilada contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleurs au dos et raideurs matinales) et de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant ou de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant (douleurs abdominales et diarrhée). Abrilada peut aider à favoriser une croissance et un développement pubertaire normaux et 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). Abrilada peut également aider à améliorer la productivité au travail et normaliser les activités des personnes qui s'occupent d'enfants atteints de la maladie de Crohn.

Abrilada est également utilisé pour traiter les lésions inflammatoires (nodules et abcès) chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée.

Abrilada aide aussi à atténuer les signes et les symptômes du psoriasis (comme la douleur, les démangeaisons et les plaques squameuses sur la peau).

Abrilada aide à maîtriser l'uvéïte en réduisant le risque d'inflammation et de perte de la vue chez les adultes et les enfants.

Toutefois, Abrilada peut aussi réduire la capacité de l'organisme à combattre les infections. Le fait de prendre Abrilada peut vous rendre/votre enfant plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections dont vous souffrez/votre enfant souffre déjà.

Quels sont les ingrédients d'Abrilada?

Ingrédient médicamenteux : adalimumab

Ingrédients non médicamenteux : EDTA disodique dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose et eau pour injection.

Sous quelles formes se présente Abrilada?

Seringue préremplie

- Seringue de verre unidose de 1 mL préremplie contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL)
- Seringue de verre unidose de 1 mL préremplie contenant 20 mg d'adalimumab dans 0,4 mL de solution stérile (50 mg/mL)
- Seringue de verre unidose de 1 mL préremplie contenant 10 mg d'adalimumab dans 0,2 mL de solution stérile (50 mg/mL)

L'embout du piston de la seringue et le capuchon de l'aiguille ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Vous ne devez pas/votre enfant ne doit pas prendre Abrilada si :

- vous êtes/votre enfant est allergique à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit (voir la section **Quels sont les ingrédients d'Abrilada?**);
- vous avez/votre enfant a une infection grave, comme la tuberculose, une infection causée par une bactérie ou un champignon, ou encore une infection bactérienne qui s'est répandue dans tout l'organisme (état septique);
- vous souffrez/votre enfant souffre d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classe III ou IV de la NYHA).

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant avant d'utiliser Abrilada. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, ou de ceux de votre enfant, notamment si :

- vous souffrez ou avez souffert/votre enfant souffre ou a souffert d'une infection, peu importe le type, y compris les infections qui ne touchent qu'une partie du corps (comme 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/exposer votre enfant au risque d'effets secondaires graves pendant le traitement par Abrilada. Dans le doute, parlez-en à votre médecin/au médecin de votre enfant;
- vous présentez/votre enfant présente des antécédents d'infections récurrentes ou d'une autre maladie qui peut vous rendre/votre enfant plus vulnérable aux infections, y compris les infections fongiques (à champignons);
- vous présentez/votre enfant présente des antécédents de tuberculose ou vous avez/votre enfant a 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/le médecin de votre enfant immédiatement. Votre médecin/le médecin de votre enfant devra vous examiner/l'examiner et réaliser un test cutané;

- vous avez/votre enfant a déjà résidé ou voyagé dans des régions où il y a un risque plus élevé de certaines infections, comme la tuberculose, l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose, la blastomycose ou des infections parasitaires. Ces infections sont causées par une bactérie ou un champignon qui peut s'attaquer aux poumons ou à d'autres régions du corps. Si vous prenez/votre enfant prend Abrilada, ces infections peuvent devenir actives ou plus sévères. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà résidé ou voyagé/que votre enfant a déjà résidé ou voyagé dans des régions où ces infections sont courantes, demandez-le à votre médecin/au médecin de votre enfant;
- vous avez/votre enfant a déjà présenté une lésion hépatique ou été infecté par le virus de l'hépatite B ou vous êtes/votre enfant est à risque de contracter une infection par le virus de l'hépatite B. Les signes et les symptômes sont notamment : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs articulaires, fièvre, urine brun foncé, vomissements et douleurs abdominales. Si vous éprouvez/votre enfant éprouve l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin/le médecin de votre enfant. Ceux-ci peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par Abrilada;
- vous avez/votre enfant a des engourdissements ou des picotements, ou vous avez souffert ou souffrez/votre enfant a souffert ou souffre actuellement d'une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré;
- vous souffrez ou avez déjà souffert/votre enfant souffre ou a déjà souffert d'insuffisance cardiaque;
- vous devez/votre enfant doit subir une intervention chirurgicale ou dentaire importante;
- vous devez/votre enfant doit recevoir un vaccin contre n'importe quelle maladie. Avant d'entreprendre le traitement par Abrilada, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants conformément aux lignes directrices en cours;
- vous prenez/votre enfant prend 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/votre enfant peut prendre d'autres médicaments s'ils ont été prescrits par votre médecin/le médecin de votre enfant ou si le médecin a dit que vous pouviez/votre enfant pouvait les prendre pendant le traitement par Abrilada. Vous devez informer votre médecin/le médecin de votre enfant de tous les médicaments que vous prenez/que votre enfant prend (par exemple, des médicaments contre l'hypertension) avant de commencer à prendre Abrilada;
- vous prenez/votre enfant prend d'autres médicaments contre la maladie de Crohn ou une autre maladie. Vous pouvez prendre/votre enfant peut prendre d'autres médicaments s'ils ont été prescrits par votre médecin/le médecin de votre enfant ou si le médecin a dit que vous pouviez/votre enfant pouvait les prendre pendant le traitement par Abrilada. Vous devez informer le médecin de tous les médicaments que vous prenez/que prend votre enfant pour d'autres maladies avant que vous ne commenciez/qu'il ne commence à prendre Abrilada;
- vous prenez/votre enfant prend 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/votre enfant est enceinte ou pourrait le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter/votre enfant allaite ou prévoit allaiter.

Si vous n'êtes pas sûr qu'une de ces situations s'applique à vous/à votre enfant ou si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre médecin/au médecin de votre enfant.

Autres mises en garde

Si vous avez/votre enfant a été traitée par Abrilada 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'Abrilada administrée pendant la grossesse. Il est important que vous informiez le médecin du nourrisson ou tout autre professionnel de la santé que vous avez/votre enfant a utilisé Abrilada pendant la grossesse, afin qu'il puisse déterminer quand le nourrisson pourra recevoir un vaccin.

Informez votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant de tous les produits de santé que vous ou votre enfant prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Abrilada :

Vous ne devez pas/votre enfant ne doit pas prendre Abrilada avec :

- d'autres anti-TNF, comme Enbrel®, Remicade®, Cimzia® et Simponi®;
- l'abatacept (Orencia®);
- l'anakinra (Kineret®).

Si vous avez des questions à ce sujet, posez-les à votre médecin/au médecin de votre enfant.

Comment prendre Abrilada?

Abrilada est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Dose habituelle

Adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante :

- La posologie recommandée est de 40 mg administrés toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

Patient âgé de 2 ans et plus atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

- patient pesant 10 à moins de 30 kg : la posologie recommandée d'Abrilada est de 20 mg administrés toutes les 2 semaines;
- patient pesant 30 kg ou plus : la posologie recommandée d'Abrilada est de 40 mg administrés toutes les 2 semaines.

Une fiole de 40 mg, une seringue préremplie de 10 mg ou une seringue préremplie de 20 mg sont également offertes pour les patients qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg d'Abrilada.

Adulte atteint de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), et 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.

Adulte atteint d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), et de 80 mg à la semaine 2 (administrés à raison de 2 injections de 40 mg le même jour).
- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

Adulte atteint de psoriasis ou d'uvéïte :

- La posologie recommandée est de 1 dose initiale de 80 mg, suivie de 1 dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale.

Enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de 4 injections de 40 mg le même jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant 2 jours consécutifs), et de 80 mg à la semaine 2 (administrés à raison de 2 injections de 40 mg). À compter de la semaine 4, le traitement d'entretien est de 20 mg toutes les 2 semaines. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les 2 semaines (administrée en 1 seule injection de 40 mg).

Une fiole de 40 mg ou une seringue préremplie de 20 mg sont offertes pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus atteints d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée est de 1 dose initiale de 80 mg administrée par injection sous-cutanée, suivie de 1 dose de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les semaines.

Enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'uvéïte :

- Enfant 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.
- Enfant pesant 30 kg et 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 fiole de 40 mg est offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg d'Abrilada.

Enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse :

- Enfants pesant moins de 40 kg : la posologie pour le traitement d'induction est de 80 mg à la semaine 0 et 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 et 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.

Surdose

Si vous prenez/votre enfant prend accidentellement Abrilada plus souvent qu'il ne vous a/qu'il ne lui a été prescrit, communiquez immédiatement avec votre médecin/le médecin de votre enfant ou avec le centre antipoison de votre région.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'Abrilada, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez/votre enfant oublie une injection, injectez la dose dès que vous vous rendez/votre enfant se rend compte de l'oubli. Par la suite, injectez la prochaine dose conformément à l'horaire d'injection habituel.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Abrilada?

Lorsque vous prenez Abrilada, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'emploi d'Abrilada 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/votre enfant remarque un des effets suivants, informez-en votre médecin/le médecin de votre enfant tout de suite :

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autre signe de réaction allergique;
- enflure du visage, des mains, des pieds;
- difficulté à respirer ou à avaler;
- gain de poids soudain : peut indiquer l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque;
- ecchymoses (bleus) ou saignements qui se produisent très facilement, teint très pâle : peuvent indiquer un trouble sanguin, comme un taux faible de globules rouges (anémie) ou de plaquettes.

Si vous remarquez/votre enfant remarque un des effets suivants, informez-en votre médecin/le médecin de votre enfant dès que possible :

- signes d'infection tels que la fièvre, un malaise, une plaie, des troubles dentaires ou une 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 : peuvent indiquer l'apparition ou l'aggravation de l'hydradénite suppurée, l'apparition ou l'aggravation du psoriasis ou une infection cutanée;
- alopecie (chute des cheveux);
- changements dans la couleur de la peau;
- changements de la couleur de l'urine (urine foncée ou rouge);
- accentuation de l'apparence des cicatrices;
- sueurs nocturnes;
- perte de poids;
- douleurs à l'abdomen ou à la poitrine.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Réaction au point d'injection		✓	
FRÉQUENT			
Toux et symptômes du rhume, y compris le mal de gorge		✓	
Maux de tête	✓		
Éruption cutanée		✓	
Nausées		✓	
Pneumonie		✓	✓
Fièvre		✓	
Douleurs à l'abdomen	✓		
RARE			
Tuberculose		✓	✓
Autre infection grave		✓	✓
Troubles neurologiques		✓	✓
Appendicite		✓	✓
Caillots sanguins : douleurs à l'abdomen, douleurs à la poitrine, douleurs aux jambes ou aux bras avec rougeur et enflure		✓	✓
Infection de la vessie (douleur en urinant)		✓	✓
Hépatite (jaunisse [coloration jaune de la peau, urine foncée], douleurs à l'abdomen, fatigue)		✓	✓

Si vous ou votre enfant présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Conseil général sur les médicaments d'ordonnance

Si vous avez/votre enfant a des questions au sujet de ce médicament ou de la maladie dont vous êtes/votre enfant est atteint, posez-les à votre médecin/au médecin de votre enfant ou à un autre professionnel de la santé. Il arrive parfois que l'on prescrive des médicaments pour d'autres raisons que celles qui figurent dans le feuillet **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**. Si vous avez/votre enfant a des inquiétudes au sujet de ce médicament, parlez-en au médecin. Le médecin ou le pharmacien peuvent vous remettre/remettre à votre enfant de l'information sur ce médicament rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Ne prenez pas ce médicament/votre enfant ne doit pas prendre ce médicament pour soigner une autre maladie que celle pour laquelle il a été prescrit. Ne partagez pas ce médicament avec d'autres personnes. Vous avez accès à un service d'information en appelant au numéro sans frais 1-800-463-6001.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les 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 secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 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

- Conservez le stylo prérempli Abrilada au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C.
- Laissez le stylo prérempli Abrilada dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser afin de le protéger de la lumière directe du soleil.
- **Ne congelez pas le stylo prérempli Abrilada.** Ne pas utiliser si le produit a gelé, même s'il est décongelé.
- Abrilada, lorsqu'il a été conservé au réfrigérateur, peut être utilisé jusqu'à la date de péremption inscrite sur la boîte ou sur le stylo prérempli. N'utilisez pas Abrilada après la date de péremption.
- Si nécessaire (durant un voyage par exemple), Abrilada peut être conservé à la température ambiante (maximum de 30 °C) pendant une seule période maximale de 30 jours. Laissez Abrilada dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser afin de le protéger de la lumière directe du soleil.
- Jetez Abrilada s'il n'a pas été utilisé durant cette période de 30 jours à la température ambiante.

- Notez la date où vous sortez Abrilada du réfrigérateur pour la première fois dans les espaces prévus à cette fin sur la boîte du stylo prérempli Abrilada.
- Protégez Abrilada de la chaleur et du froid extrêmes.
- Abrilada est un médicament liquide limpide et incolore à brun très clair. Si le liquide est embrouillé, coloré ou contient des particules ou des flocons, n'utilisez pas le stylo prérempli.
- Attention de ne pas échapper ou écraser le stylo, car il renferme une seringue de verre.
- Usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

Gardez Abrilada, le matériel d'injection et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Abrilada :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 14 novembre 2022

Pr **ABRILADA**^{MD}

adalimumab injectable

10 mg/0,2 mL, 20 mg/0,4 mL, 40 mg/0,8 mL

Seringue unidose préremplie pour injection sous-cutanée

MODE D'EMPLOI

Conservez ce feuillet. Ce mode d'emploi indique, étape par étape, comment préparer et administrer une injection.

Conservation

- Conservez la seringue préremplie Abrilada au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C.
- Laissez la seringue préremplie Abrilada dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser afin de la protéger de la lumière directe du soleil.
- **Ne congelez pas la seringue préremplie Abrilada. Ne pas** utiliser si le produit a gelé, même s'il est décongelé.
- Abrilada, lorsqu'il a été conservé au réfrigérateur, peut être utilisé jusqu'à la date de péremption inscrite sur la boîte ou sur la seringue préremplie. **N'utilisez pas** Abrilada après la date de péremption.
- Si nécessaire (durant un voyage par exemple), Abrilada peut être conservé à la température ambiante (maximum de 30 °C) pendant une seule période maximale de 30 jours. Laissez Abrilada dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser afin de le protéger de la lumière directe du soleil.
- Jetez Abrilada s'il n'a pas été utilisé durant cette période de 30 jours à la température ambiante.
- Notez la date où vous sortez Abrilada du réfrigérateur pour la première fois dans les espaces prévus à cette fin sur la boîte de la seringue préremplie Abrilada.
- **Protégez** Abrilada de la chaleur et du froid extrêmes.
- Abrilada est un médicament liquide limpide et incolore à brun très clair. Si le liquide est embrouillé, coloré ou contient des particules ou des flocons, n'utilisez pas la seringue préremplie.
- Attention de **ne pas** échapper ou écraser le stylo, car il renferme une seringue de verre.
- Usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

Gardez Abrilada, le matériel d'injection et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

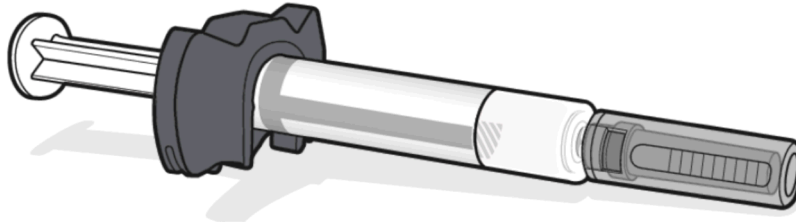
Abrilada se présente sous la forme d'une seringue préremplie à usage unique (jetable) qui contient une seule dose de médicament.

Abrilada peut être administré par le patient lui-même, un aidant ou un professionnel de la santé.

Ne tentez pas d'injecter Abrilada avant d'avoir lu et compris le mode d'emploi. Si votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant détermine que vous ou un aidant pourriez vous

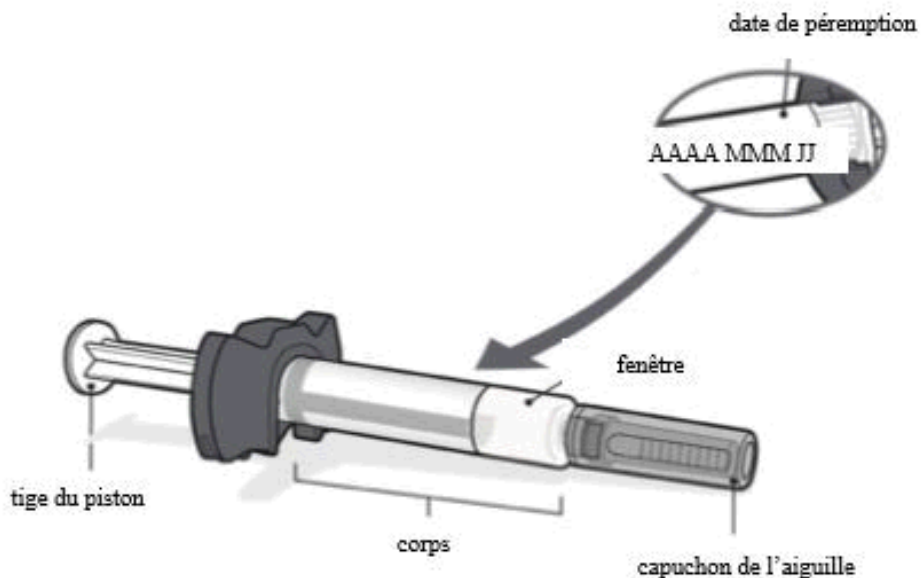
faire/faire à votre enfant des injections d'Abrilada à domicile, vous devriez recevoir une formation sur la bonne façon de préparer et d'injecter Abrilada.

De plus, il est important de discuter avec votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant pour être sûr de bien comprendre la dose d'Abrilada à administrer. Pour vous souvenir du moment où il faut injecter Abrilada, vous pouvez l'indiquer à l'avance sur un calendrier. Téléphonnez à votre professionnel de la santé/au professionnel de la santé de votre enfant si vous avez des questions sur la bonne façon d'injecter Abrilada. Il importe de lire, de comprendre et de suivre le mode d'emploi afin de vous assurer d'injecter Abrilada correctement.



Étape 1. Matériel nécessaire

- Vous aurez besoin du matériel suivant pour chaque injection d'Abrilada. Vous devrez le placer sur une surface plane et propre.
 - 1 seringue préremplie Abrilada (inclus dans la boîte)
 - 1 tampon d'alcool (non inclus dans la boîte d'Abrilada)
 - 1 tampon d'ouate ou 1 compresse de gaze (non inclus dans la boîte d'Abrilada)
 - 1 contenant non perforable pour objets pointus ou tranchants (non inclus dans la boîte d'Abrilada) dans lequel vous jetterez la seringue préremplie. Consultez l'étape 10 « Mise au rebut de la seringue usagée » à la fin de ce mode d'emploi.



Étape 2. Préparation

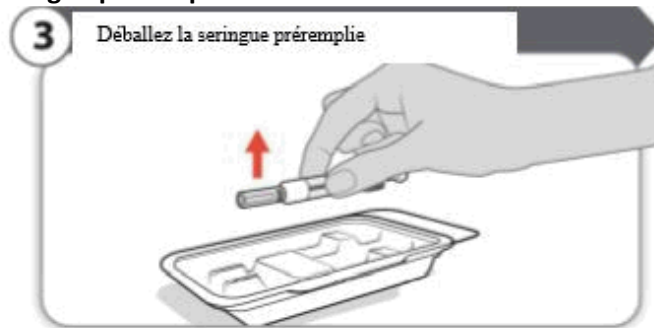
- Retirez la boîte d'Abrilada du réfrigérateur.
- Ouvrez la boîte et sortez le plateau qui contient la seringue préremplie.

- Vérifiez que le nom du médicament (Abrilada) figure bien sur le plateau et l'étiquette de la seringue préremplie.
- Examinez la boîte et le plateau. **N'utilisez pas** le médicament :
 - si la boîte, le plateau ou la seringue ont été échappés;
 - s'il a été gelé ou décongelé;
 - si la boîte, le plateau ou la seringue semblent endommagés;
 - si les sceaux d'une boîte neuve étaient brisés avant que vous ne l'ouvriez;
 - s'il a été conservé hors du réfrigérateur pendant plus de 30 jours;
 - si la date de péremption est dépassée.

Lavez-vous les mains à l'eau et au savon, puis séchez-les bien.

Si vous avez des questions au sujet de ce médicament, posez-les à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien/au professionnel de la santé ou au pharmacien de votre enfant.

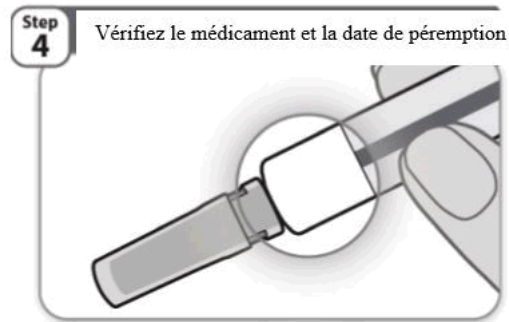
Étape 3. Déballage de la seringue préremplie



- Enlevez le sceau de papier du plateau.
- Retirez une seringue préremplie du plateau et remplacez la boîte d'origine contenant les seringues préremplies neuves au réfrigérateur.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie :
 - si elle semble endommagée;
 - si elle a été exposée à la lumière directe du soleil;
 - si le liquide est embrouillé, coloré ou contient des particules ou des flocons.
- N'agitez pas la seringue préremplie, car cela pourrait altérer le médicament.
- Pour que l'injection soit plus agréable, vous pouvez laisser la seringue préremplie à la température ambiante pendant 15 à 30 minutes avant l'injection.
- N'essayez pas de réchauffer Abrilada d'une autre manière (au four à micro-ondes ou dans l'eau chaude, par exemple).
- **N'enlevez pas** le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie avant d'être prêt à faire l'injection.

Tenez toujours la seringue préremplie par le corps pour éviter tout dommage.

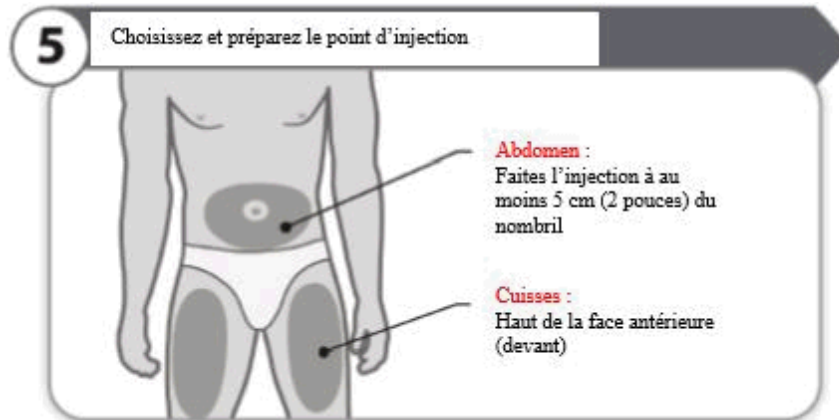
Étape 4. Vérification du médicament et de la date de péremption



- Observez attentivement le médicament visible par la fenêtre.
- Vérifiez que le médicament est limpide et incolore à brun très clair, et qu'il ne contient ni flocons ni particules.
- La présence de bulles dans la fenêtre est normale.
- Vérifiez la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue préremplie. L'endroit où cette date est inscrite est illustré ci-dessous. N'utilisez pas la seringue préremplie si la date de péremption est dépassée.

Si vous avez des questions au sujet de ce médicament, posez-les à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien/au professionnel de la santé ou au pharmacien de votre enfant.

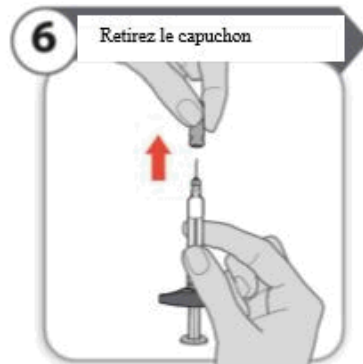
Étape 5. Choix et préparation du point d'injection



- Choisissez un point d'injection différent chaque fois que vous injectez le médicament.
 - N'injectez le médicament que sur le devant des cuisses ou le bas de l'abdomen (ventre), comme sur l'illustration. Si vous choisissez l'abdomen, n'injectez pas le médicament à moins de 5 cm (2 pouces) du nombril.
 - Chaque nouvelle injection doit être administrée à au moins 3 cm d'un endroit où vous avez déjà injecté le médicament.
- **N'injectez pas** le médicament dans une partie osseuse du corps ni dans une région où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou indurée (durcie), ni sur une cicatrice ou des vergetures.
 - Si vous souffrez/si votre enfant souffre de psoriasis, n'injectez pas le médicament directement dans une plaque surélevée, épaisse, rouge et squameuse ou dans d'autres lésions de la peau.
- **N'injectez pas** le médicament à travers des vêtements.
- Frottez la peau avec un tampon imbibé d'alcool.

- Laissez la peau sécher **sans** l'éventer ni souffler dessus.
- Ensuite, **ne touchez pas** cet endroit avant d'injecter le médicament.

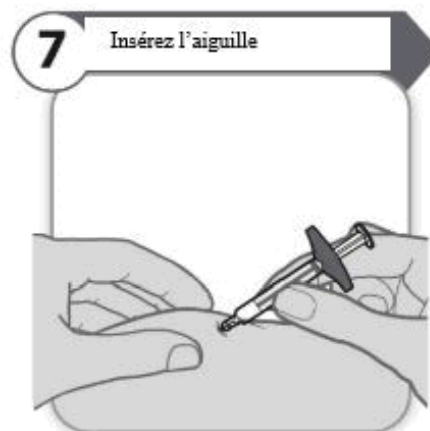
Étape 6. Retrait du capuchon de l'aiguille



- Tenez la seringue préremplie par le corps. Juste avant l'injection, tirez avec précaution en ligne droite sur le capuchon pour l'enlever, en prenant soin de ne pas tirer vers vous.
- Il est normal de voir une goutte de liquide au bout de l'aiguille.
- Jetez le capuchon de l'aiguille dans un contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants.

Remarque : Manipulez la seringue préremplie avec soin pour éviter toute piqûre accidentelle.

Étape 7. Insertion de l'aiguille



- Pincez délicatement la surface de peau que vous avez désinfectée pour l'injection.
- Enfoncez entièrement l'aiguille dans la peau à un angle de 45 degrés, comme sur l'illustration.
- Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez la peau.

Étape 8. Injection du médicament

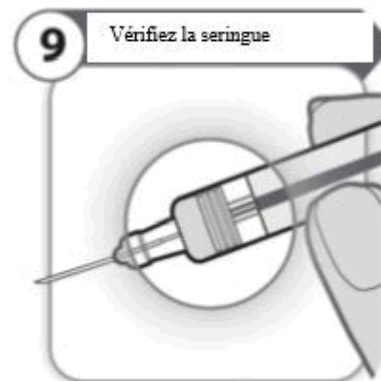


- En exerçant une pression constante, enfoncez lentement et à fond la tige du piston, jusqu'à ce que le corps de la seringue soit vide.

Remarque : Il est recommandé de laisser la seringue préremplie dans la peau pendant 5 autres secondes quand le piston est complètement enfoncé, pour vous assurer d'injecter la dose complète.

- Retirez l'aiguille de la peau sans changer l'angle de la seringue.

Étape 9. Vérification de la seringue



- Vérifiez que la seringue préremplie est complètement vidée. Si le butoir gris n'est pas placé comme sur l'illustration, il se pourrait que la dose n'ait pas été entièrement injectée. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant.
- **Ne réinsérez jamais l'aiguille dans la peau.**
- **Ne remettez jamais le capuchon sur l'aiguille.**

Étape 10. Mise au rebut de la seringue usagée



- **Ne jetez pas** les seringues avec les ordures ménagères ni dans votre bac à recyclage.
- Jetez la seringue préremplie dans un contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants tout de suite après l'injection du médicament.
- Si vous n'avez pas de contenant conçu spécialement à cet effet (contenant pour objets pointus et tranchants), vous pouvez utiliser un contenant de plastique rigide pourvu d'un couvercle vissable ou un contenant métallique pourvu d'un couvercle de plastique sur lequel figure la mention « seringues souillées ». N'utilisez pas de contenant en verre ou en plastique transparent.
- Gardez toujours le contenant hors de la vue et de la portée des enfants.
- Quand le contenant est plein aux deux tiers, scellez-en le couvercle avec du ruban gommé pour éviter qu'il ne se détache, et débarrassez-vous du contenant en suivant les instructions du médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. **NE METTEZ JAMAIS LE CONTENANT DANS LES ORDURES MÉNAGÈRES OU LE BAC À RECYCLAGE.**
- Vous devez observer toute loi provinciale ou régionale relative à la mise au rebut des aiguilles et des seringues.

Étape 11. Après l'injection



- Examinez bien le point d'injection. S'il y a du sang, placez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection, puis appuyez légèrement dessus pendant quelques secondes.
- **Ne frottez pas** le point d'injection.

Remarque : Conservez les seringues préremplies neuves au réfrigérateur, dans leur boîte d'origine.

Questions et réponses

Que faire si la seringue préremplie a été échappée?

N'utilisez pas une seringue qui a été échappée ou dont la boîte a été échappée, même si elle ne semble pas endommagée. Jetez la seringue préremplie de la même façon qu'une seringue préremplie usagée. Il faudra utiliser une nouvelle seringue préremplie pour faire l'injection.

Puis-je utiliser une seringue préremplie tout de suite en la sortant du réfrigérateur?

Oui; il se pourrait cependant que vous constatiez que l'emploi de la seringue préremplie à la température ambiante réduit le picotement ou l'inconfort. Si vous laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante avant l'injection, vous ne devez pas l'exposer à la lumière directe du soleil, car cela pourrait altérer le médicament.

Que faire si je dois partir en voyage?

En voyage, vous pouvez conserver la seringue préremplie dans sa boîte à la température ambiante (maximum de 30 °C) pendant une période maximale de 30 jours.

Est-il acceptable d'agiter la seringue préremplie avant de l'utiliser?

Non, n'agitez pas la seringue préremplie, car cela pourrait altérer le médicament. Quand vous examinez le médicament, inclinez délicatement la seringue préremplie d'avant en arrière en regardant bien la fenêtre. La présence de bulles dans la fenêtre est normale.

Dois-je enlever les bulles d'air présentes dans la seringue préremplie avant de faire l'injection?

Non, n'essayez pas d'enlever les bulles d'air.

Des gouttes de médicament sont apparues au bout de l'aiguille. Est-ce normal?

Oui, il est normal que vous aperceviez quelques gouttes de liquide au bout de l'aiguille lorsque vous enlèverez le capuchon de l'aiguille.

Puis-je réinsérer l'aiguille dans la peau?

Non, il ne faut pas réinsérer l'aiguille dans la peau. Si vous avez déjà inséré l'aiguille, il faudra utiliser une autre seringue préremplie.

Combien de temps l'injection dure-t-elle?

L'administration de la dose dure environ de 2 à 5 secondes. N'oubliez pas qu'il faut maintenir la seringue préremplie en place pendant au moins 5 secondes une fois que le piston est complètement enfoncé.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

Pr **ABRILADA**^{MD}

adalimumab injectable

40 mg/0,8 mL

Fiole unidose pour injection sous-cutanée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Abrilada** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Abrilada** sont disponibles.

Abrilada est un médicament biologique similaire (biosimilaire) au 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.

Il est nécessaire de dépister la tuberculose évolutive ou non évolutive par test cutané à la tuberculine avant, pendant et après le traitement par **Abrilada**.

L'emploi de tout médicament peut causer des effets secondaires. Comme tous les médicaments qui agissent sur le système immunitaire, **Abrilada** peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

Mises en garde et précautions importantes

- **Réactions allergiques** : Si vous avez/votre enfant a une éruption cutanée sévère, le visage enflé ou de la difficulté à respirer pendant le traitement par **Abrilada**, appelez votre médecin/le médecin de votre enfant immédiatement.
- **Lymphome T hépatosplénique** : On a fait état de très rares cas de lymphome T hépatosplénique, un type de lymphome rare et grave qui est souvent mortel, chez des patients qui recevaient de l'adalimumab. La plupart de ces patients avaient déjà reçu d'autres médicaments pour traiter la maladie de Crohn et la plupart étaient des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin. 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 d'autres anti-TNF. Certains patients ayant reçu de l'adalimumab ont présenté des types de cancer appartenant à la catégorie des cancers de la peau non mélaniques. Informez le médecin si vous avez/votre enfant a une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas. Le risque de lymphome (un type de cancer du système lymphatique) peut être plus grand que la moyenne chez les personnes plus gravement atteintes de polyarthrite rhumatoïde qui ont cette maladie depuis longtemps. Si vous prenez/votre enfant prend **Abrilada** ou un autre anti-TNF, il se peut que le risque de cancer soit plus grand. On a signalé des cas de lymphomes et d'autres cancers, notamment des cancers inhabituels, chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes qui recevaient des anti-TNF, dont l'adalimumab; ces cancers ont parfois entraîné la mort. Chez les enfants et les adultes qui reçoivent des anti-TNF, le risque de lymphomes ou d'autres cancers peut être accru.

- **Symptômes pseudo-lupiques** : Certains patients ont eu des symptômes qui rappellent le lupus, mais ces symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement. Si vous présentez/votre enfant présente des douleurs à la poitrine qui ne s'en vont pas, de l'essoufflement, des douleurs articulaires ou une éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil, appelez le 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 d'autres 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 d'autres anti-TNF ont eu des infections graves. Ces infections graves ont mis la vie de certains de ces patients en danger. Ces infections comprenaient la tuberculose, des infections causées par des bactéries ou des champignons, et des infections bactériennes qui se sont répandues partout dans l'organisme (état septique). Les causes de l'infection étaient notamment 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 de très rares cas de récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- **Troubles sanguins** : On a observé dans certains cas une diminution du nombre de cellules du sang (comme un taux faible de globules rouges [anémie] ou de plaquettes) chez des patients qui recevaient des anti-TNF. Si vous présentez/votre enfant présente des symptômes comme une fièvre persistante, des saignements ou des ecchymoses (bleus), vous devez communiquer avec votre médecin/le médecin de votre enfant sans tarder.

Pourquoi utilise-t-on Abrilada?

Le traitement par Abrilada doit être entrepris et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, 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'uvéïte chez l'adulte et chez l'enfant, et qui connaît le profil d'efficacité et d'innocuité d'Abrilada.

Abrilada est un médicament qu'on emploie pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire qui s'attaque aux articulations;
- 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 patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire;
- les enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints d'une forme sévère de la maladie de Crohn ou atteints de la maladie de Crohn et qui n'ont 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 pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée modérément à sévèrement 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'aîne;

- les adultes atteints de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Le médecin vous a prescrit Abrilada pour atténuer les signes et les symptômes de votre psoriasis en plaques;
- les adultes atteints d'uvéïte, une maladie inflammatoire de l'œil;
- les enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'uvéïte 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'uvéïte peuvent prendre d'autres médicaments pour traiter leur maladie avant qu'on leur prescrive Abrilada. Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou si vous souffrez/votre enfant souffre de la maladie de Crohn, vous recevrez/votre enfant recevra d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas/votre enfant ne répond pas de façon satisfaisante à ces médicaments, on vous prescrira/lui prescrira Abrilada pour réduire les signes et les symptômes de la maladie.

Comment Abrilada agit-il?

Abrilada 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. Abrilada se lie à une protéine bien particulière, le TNF alpha (ou facteur de nécrose tumorale alpha), dont le taux est plus 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 chez l'adulte et chez l'enfant, l'hidradénite suppurée et le psoriasis. Les personnes atteintes de ces maladies fabriquent trop de TNF alpha. Le TNF alpha en excès peut s'attaquer aux tissus sains de l'organisme et causer de l'inflammation, surtout dans les tissus osseux, cartilagineux et articulaires, dans les tissus du tube digestif et au niveau de la peau. En se liant au TNF alpha, Abrilada réduit l'inflammation associée à ces maladies.

Abrilada 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/aider votre enfant à mener les activités quotidiennes (comme s'habiller, marcher et monter un escalier) et peut aider à empêcher que les dommages aux os et aux articulations ne s'étendent davantage. En outre, Abrilada contribue à atténuer les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante (douleurs au dos et raideurs matinales) et de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant ou de la colite ulcéreuse chez l'adulte et chez l'enfant (douleurs abdominales et diarrhée). Abrilada peut aider à favoriser une croissance et un développement pubertaire normaux et 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). Abrilada peut également aider à améliorer la productivité au travail et normaliser les activités des personnes qui s'occupent d'enfants atteints de la maladie de Crohn.

Abrilada est également utilisé pour traiter les lésions inflammatoires (nodules et abcès) chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) atteints d'hidradénite suppurée.

Abrilada aide aussi à atténuer les signes et les symptômes du psoriasis (comme la douleur, les démangeaisons et les plaques squameuses sur la peau).

Abrilada aide à maîtriser l'uvéïte en réduisant le risque d'inflammation et de perte de la vue chez les adultes et les enfants.

Toutefois, Abrilada peut aussi réduire la capacité de l'organisme à combattre les infections. Le fait de prendre Abrilada peut vous rendre/rendre votre enfant plus vulnérable aux infections ou aggraver les infections dont vous souffrez/votre enfant souffre déjà.

Quels sont les ingrédients d'Abrilada?

Ingrédient médicamenteux : adalimumab

Ingrédients non médicamenteux : EDTA disodique dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose et eau pour injection.

Sous quelle forme se présente Abrilada?

Fiole : Fiole de verre unidosée de 2 mL contenant 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution stérile (50 mg/mL) pour l'emploi chez l'enfant

Le bouchon de la fiole n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

Vous ne devez pas/votre enfant ne doit pas prendre Abrilada si :

- Abrilada vous êtes/votre enfant est allergique à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit (voir la section **Quels sont les ingrédients d'Abrilada?**);
- vous avez/votre enfant a une infection grave, comme la tuberculose, une infection causée par une bactérie ou un champignon, ou encore une infection bactérienne qui s'est répandue dans tout l'organisme (état septique);
- vous souffrez/votre enfant souffre d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classe III ou IV de la NYHA).

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant avant d'utiliser Abrilada. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, ou de ceux de votre enfant, notamment si :

- vous souffrez ou avez souffert/votre enfant souffre ou a souffert d'une infection, peu importe le type, y compris les infections qui ne touchent qu'une partie du corps (comme 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/exposer votre enfant au risque d'effets secondaires graves pendant le traitement par Abrilada. Dans le doute, parlez-en à votre médecin/au médecin de votre enfant;
- vous présentez/votre enfant présente des antécédents d'infections récurrentes ou d'une autre maladie qui peut vous rendre/rendre votre enfant plus vulnérable aux infections, y compris les infections fongiques (à champignons);
- vous présentez/votre enfant présente des antécédents de tuberculose ou vous avez/votre enfant a 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/le médecin de votre enfant immédiatement. Votre médecin/le médecin de votre enfant devra vous examiner/l'examiner et réaliser un test cutané;
- vous avez/votre enfant a déjà résidé ou voyagé dans des régions où il y a un risque plus élevé de certaines infections, comme la tuberculose, l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose, la blastomycose ou des infections parasitaires. Ces infections sont causées par une bactérie ou un champignon qui peut s'attaquer aux poumons ou à d'autres régions du corps. Si vous prenez/votre enfant prend

Abrilada, ces infections peuvent devenir actives ou plus sévères. Si vous n'êtes pas certain d'avoir déjà résidé ou voyagé/que votre enfant a déjà résidé ou voyagé dans des régions où ces infections sont courantes, demandez-le à votre médecin/au médecin de votre enfant;

- vous avez/votre enfant a déjà présenté une lésion hépatique ou été infecté par le virus de l'hépatite B ou vous êtes/votre enfant est à risque de contracter une infection par le virus de l'hépatite B. Les signes et les symptômes sont notamment : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs articulaires, fièvre, urine brun foncé, vomissements et douleurs abdominales. Si vous éprouvez/votre enfant éprouve l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin/le médecin de votre enfant. Ceux-ci peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par Abrilada;
- vous avez/votre enfant a des engourdissements ou des picotements, ou vous avez souffert ou souffrez/votre enfant a souffert ou souffre actuellement d'une maladie du système nerveux, comme la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré;
- vous souffrez ou avez déjà souffert/votre enfant souffre ou a déjà souffert d'insuffisance cardiaque;
- vous devez/votre enfant doit subir une intervention chirurgicale ou dentaire importante;
- vous devez/votre enfant doit recevoir un vaccin contre n'importe quelle maladie. Avant d'entreprendre le traitement par Abrilada, il est recommandé de mettre à jour, dans la mesure du possible, la vaccination des enfants conformément aux lignes directrices en cours;
- vous prenez/votre enfant prend 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/votre enfant peut prendre d'autres médicaments s'ils ont été prescrits par votre médecin/le médecin de votre enfant ou si le médecin a dit que vous pouviez/votre enfant pouvait les prendre pendant le traitement par Abrilada. Vous devez informer votre médecin/le médecin de votre enfant de tous les médicaments que vous prenez/que votre enfant prend (par exemple, des médicaments contre l'hypertension) avant de commencer à prendre Abrilada;
- vous prenez/votre enfant prend d'autres médicaments contre la maladie de Crohn ou une autre maladie. Vous pouvez prendre/votre enfant peut prendre d'autres médicaments s'ils ont été prescrits par votre médecin/le médecin de votre enfant ou si le médecin a dit que vous pouviez/votre enfant pouvait les prendre pendant le traitement par Abrilada. Vous devez informer le médecin de tous les médicaments que vous prenez/que prend votre enfant pour d'autres maladies avant que vous ne commenciez/qu'il ne commence à prendre Abrilada;
- vous prenez/votre enfant prend 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/votre enfant est enceinte ou pourrait le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter/votre enfant allaite ou prévoit allaiter.

Si vous n'êtes pas sûr qu'une de ces situations s'applique à vous/à votre enfant ou si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre médecin/au médecin de votre enfant.

Autres mises en garde

Si vous avez/votre enfant a été traitée par Abrilada 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'Abrilada administrée pendant la grossesse. Il est important que vous informiez le médecin du nourrisson ou tout autre professionnel de la santé que vous avez/votre enfant a utilisé Abrilada pendant la grossesse, afin qu'il puisse déterminer quand le nourrisson pourra recevoir un vaccin.

Informez votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant de tous les produits de santé que vous ou votre enfant prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Abrilada :

Vous ne devez pas/votre enfant ne doit pas prendre Abrilada avec :

- d'autres anti-TNF, comme Enbrel®, Remicade®, Cimzia® et Simponi®;
- l'abatacept (Orencia®);
- l'anakinra (Kineret®).

Si vous avez des questions à ce sujet, posez-les à votre médecin/au médecin de votre enfant.

Comment prendre Abrilada?

Abrilada est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Dose habituelle

Adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante :

- La posologie recommandée est de 40 mg administrés toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

Patient âgé de 2 ans et plus atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

- patient pesant 10 à moins de 30 kg : la posologie recommandée d'Abrilada est de 20 mg administrés toutes les 2 semaines;
- patient pesant 30 kg ou plus : la posologie recommandée d'Abrilada est de 40 mg administrés toutes les 2 semaines.

Une fiole de 40 mg, une seringue préremplie de 10 mg ou une seringue préremplie de 20 mg sont également offertes pour les patients qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg d'Abrilada.

Adulte atteint de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), et 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.

Adulte atteint d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), et de 80 mg à la semaine 2 (administrés à raison de 2 injections de 40 mg le même jour).
- La posologie recommandée pour le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les semaines à compter de la semaine 4.

Adulte atteint de psoriasis ou d'uvéïte :

- La posologie recommandée est de 1 dose initiale de 80 mg, suivie de 1 dose d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale.

Enfants âgés de 13 à 17 ans pesant 40 kg ou plus atteints de la maladie de Crohn :

- La posologie recommandée pour le traitement d'induction est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée à raison de 4 injections de 40 mg le même jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant 2 jours consécutifs), et de 80 mg à la semaine 2 (administrés à raison de 2 injections de 40 mg). À compter de la semaine 4, le traitement d'entretien est de 20 mg toutes les 2 semaines. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les 2 semaines (administrée en 1 seule injection de 40 mg).

Une fiole de 40 mg ou une seringue préremplie de 20 mg sont offertes pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus atteints d'hidradénite suppurée :

- La posologie recommandée est de 1 dose initiale de 80 mg administrée par injection sous-cutanée, suivie de 1 dose de 40 mg toutes les 2 semaines, 1 semaine après l'administration de la dose initiale. Selon la réponse au traitement, le médecin pourra augmenter la dose à 40 mg toutes les semaines.

Enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'uvéïte :

- Enfant 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.
- Enfant pesant 30 kg et 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 fiole de 40 mg est offerte pour les enfants qui ne reçoivent pas la pleine dose de 40 mg d'Abrilada.

Enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse :

- Enfants pesant moins de 40 kg : la posologie pour le traitement d'induction est de 80 mg à la semaine 0 et 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 et 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.

Surdose

Si vous prenez/votre enfant prend accidentellement Abrilada plus souvent qu'il ne vous a/qu'il ne lui a été prescrit, communiquez immédiatement avec votre médecin/le médecin de votre enfant ou avec le centre antipoison de votre région.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'Abrilada, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez/votre enfant oublie une injection, injectez la dose dès que vous vous rendez/votre enfant se rend compte de l'oubli. Par la suite, injectez la prochaine dose conformément à l'horaire d'injection habituel.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Abrilada?

Lorsque vous prenez Abrilada, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'emploi d'Abrilada 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/votre enfant remarque un des effets suivants, informez-en votre médecin/le médecin de votre enfant tout de suite :

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autre signe de réaction allergique;
- enflure du visage, des mains, des pieds;
- difficulté à respirer ou à avaler;
- gain de poids soudain : peut indiquer l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque;
- ecchymoses (bleus) ou saignements qui se produisent très facilement, teint très pâle : peuvent indiquer un trouble sanguin, comme un taux faible de globules rouges (anémie) ou de plaquettes.

Si vous remarquez/votre enfant remarque un des effets suivants, informez-en votre médecin/le médecin de votre enfant dès que possible :

- signes d'infection tels que la fièvre, un malaise, une plaie, des troubles dentaires ou une 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 : peuvent indiquer l'apparition ou l'aggravation de l'hidradénite suppurée, l'apparition ou l'aggravation du psoriasis ou une infection cutanée;
- alopecie (chute des cheveux);
- changements dans la couleur de la peau;
- changements de la couleur de l'urine (urine foncée ou rouge);

- accentuation de l'apparence des cicatrices;
- sueurs nocturnes;
- perte de poids;
- douleurs à l'abdomen ou à la poitrine.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Réaction au point d'injection		√	
FRÉQUENT			
Toux et symptômes du rhume, y compris le mal de gorge		√	
Maux de tête	√		
Éruption cutanée		√	
Nausées		√	
Pneumonie		√	√
Fièvre		√	
Douleurs à l'abdomen	√		
RARE			
Tuberculose		√	√
Autre infection grave		√	√
Troubles neurologiques		√	√
Appendicite		√	√
Caillots sanguins : douleurs à l'abdomen, douleurs à la poitrine, douleurs aux jambes ou aux bras avec rougeur et enflure		√	√
Infection de la vessie (douleur en urinant)		√	√
Hépatite (jaunisse [coloration jaune de la peau, urine foncée], douleurs à l'abdomen, fatigue)		√	√

Si vous ou votre enfant présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Conseil général sur les médicaments d'ordonnance

Si vous avez/votre enfant a des questions au sujet de ce médicament ou de la maladie dont vous êtes/votre enfant est atteint, posez-les à votre médecin/au médecin de votre enfant ou à un autre professionnel de la santé. Il arrive parfois que l'on prescrive des médicaments pour d'autres raisons que celles qui figurent dans le feuillet **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**. Si vous avez/votre

enfant a des inquiétudes au sujet de ce médicament, parlez-en au médecin. Le médecin ou le pharmacien peuvent vous remettre/remettre à votre enfant de l'information sur ce médicament rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Ne prenez pas ce médicament pour soigner une autre maladie que celle pour laquelle il a été prescrit. Ne partagez pas ce médicament avec d'autres personnes. Vous avez accès à un service d'information en appelant au numéro sans frais 1-800-463-6001.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les 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 secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 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

- Conservez la fiole d'Abrilada au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C.
- Laissez la fiole d'Abrilada dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser afin de la protéger de la lumière directe du soleil.
- **Ne congelez pas la fiole d'Abrilada.** Ne pas utiliser si le produit a gelé, même s'il est décongelé.
- Abrilada, lorsqu'il a été conservé au réfrigérateur, peut être utilisé jusqu'à la date de péremption inscrite sur la boîte ou sur la fiole. N'utilisez pas Abrilada après la date de péremption.
- Si nécessaire (durant un voyage par exemple), Abrilada peut être conservé à la température ambiante (maximum de 30 °C) pendant une seule période maximale de 30 jours. Laissez Abrilada dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser afin de le protéger de la lumière directe du soleil.
- Jetez Abrilada s'il n'a pas été utilisé durant cette période de 30 jours à la température ambiante.
- Notez la date où vous sortez Abrilada du réfrigérateur pour la première fois dans les espaces prévus à cette fin sur la fiole d'Abrilada.
- Protégez Abrilada de la chaleur et du froid extrêmes.
- Abrilada est un médicament liquide limpide et incolore à brun très clair. Si le liquide est embrouillé, coloré ou contient des particules ou des flocons, n'utilisez pas la fiole.
- Usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

Gardez Abrilada, le matériel d'injection et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Abrilada :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant.

- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 14 novembre 2022

Pr **ABRILADA**^{MD}

adalimumab injectable

40 mg/0,8 mL

Fiole unidose pour injection sous-cutanée

MODE D'EMPLOI

Les paragraphes suivants expliquent la manière d'injecter Abrilada. Veuillez lire ces instructions attentivement et en suivre toutes les étapes. Votre médecin/le médecin de votre enfant ou son assistant vous montrera la technique d'injection ainsi que la quantité de médicament à vous administrer/administrer à votre enfant. Ne tentez pas d'injecter Abrilada tant que vous ne serez pas sûr de bien comprendre comment préparer et pratiquer l'injection. Après une démonstration de la bonne technique d'injection, vous ou une autre personne (p. ex., un professionnel de la santé, un membre de votre famille ou un ami) pourrez administrer Abrilada par injection.

Le fait de ne pas suivre à la lettre les étapes décrites ci-dessous pourrait causer une contamination susceptible de provoquer une infection.

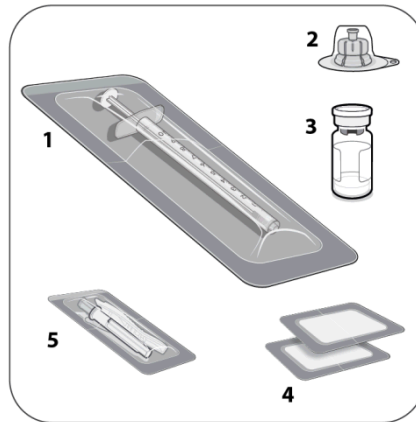
Ne mélangez pas Abrilada avec d'autres médicaments dans une même seringue ou une même fiole.

Abrilada se présente sous la forme d'une fiole uniservice qui contient une seule dose de médicament.

Étape 1. Préparation

- Vérifiez d'abord que vous connaissez la bonne quantité (volume) de médicament à administrer. Si vous ne connaissez pas la quantité à administrer, **ARRÊTEZ ICI**, et communiquez avec votre médecin/le médecin de votre enfant, qui vous donnera des directives.
- Vous aurez besoin des fournitures suivantes :
 - 2 tampons d'alcool (non inclus dans la boîte d'Abrilada)
 - 1 tampon d'ouate ou 1 compresse de gaze (non inclus dans la boîte d'Abrilada)
 - 1 contenant spécial, comme un contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants ou tout autre contenant recommandé par votre médecin ou votre pharmacien/le médecin ou le pharmacien de votre enfant (non inclus dans la boîte d'Abrilada). Mettez ce contenant sur votre surface de travail. Consultez l'étape 6 « Mise au rebut des fournitures » à la fin de ce mode d'emploi.
- Lavez-vous les mains à fond.
- Retirez de l'emballage 1 boîte; celle-ci contient 1 seringue, 1 adaptateur pour la fiole, 1 fiole et 1 aiguille. S'il y a une 2^e boîte dans l'emballage pour une prochaine injection, remettez-la au réfrigérateur immédiatement.
- Vérifiez la date de péremption sur la boîte que vous utilisez. Si la date est dépassée, **N'**utilisez **PAS** les articles contenus dans cette boîte.

- Disposez les articles suivants sur une surface propre, mais **NE** les sortez **PAS** tout de suite de leur emballage individuel :
 - une seringue de 1 mL (1);
 - un adaptateur pour la fiole (2);
 - une fiole d'Abrilada destinée à l'emploi chez les enfants (3);
 - deux tampons d'alcool (4);
 - une aiguille (5).

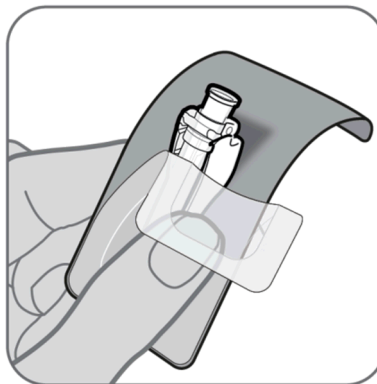


Abrilada est un liquide limpide et incolore à brun très clair, et qui ne contient ni flocons ni particules. Si le liquide contient des particules ou des flocons, **N'utilisez PAS** la fiole.

Étape 2. Préparation de la dose pour l'injection

Instructions de manipulation générales : **NE** jetez **PAS** les articles utilisés tant que vous n'avez pas injecté le médicament.

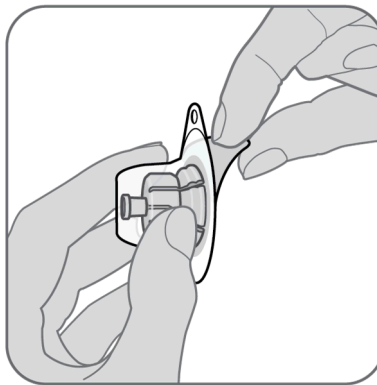
- Préparez l'aiguille en ouvrant partiellement son emballage à partir du côté où se trouve le raccord jaune. Ouvrez-le pour exposer seulement le raccord jaune. Déposez l'emballage ainsi ouvert, le côté transparent vers le haut.



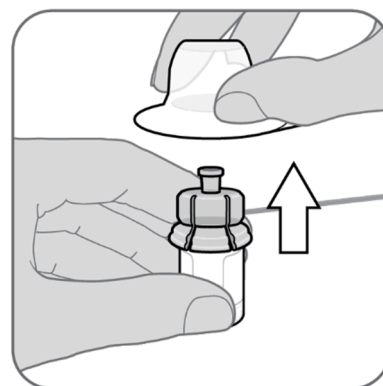
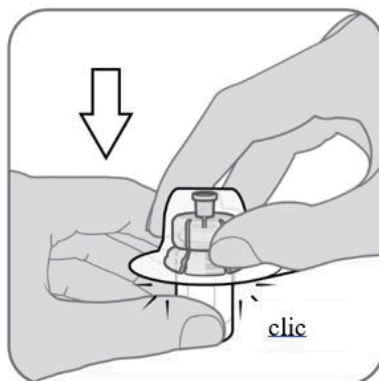
- Retirez le capuchon de plastique pour exposer le bouchon de la fiole.



- À l'aide d'un des 2 tampons d'alcool, essuyez le bouchon de la fiole. **NE** touchez **PAS** au bouchon de la fiole après l'avoir essuyé à l'aide du tampon d'alcool.
- Retirez la pellicule de l'emballage de l'adaptateur pour la fiole, mais laissez l'adaptateur dans l'emballage.



- Tenez la fiole bien droite, le bouchon vers le haut.
- En laissant l'adaptateur pour la fiole toujours dans son emballage transparent, fixez-le à la fiole en le poussant sur le dessus de la fiole jusqu'à ce qu'il soit bien enclenché.
- Lorsque vous êtes certain que l'adaptateur est bien fixé à la fiole, retirez l'emballage.
- Déposez délicatement la fiole munie de son adaptateur sur votre surface de travail propre. Attention qu'elle ne tombe pas par terre. **NE** touchez **PAS** à l'adaptateur pour la fiole.



- Préparez la seringue en ouvrant partiellement son emballage à partir du côté où se trouve la tige blanche du piston.
- Ouvrez-le pour exposer seulement la tige blanche du piston, mais laissez la seringue dans son emballage.
- Tenez l'emballage de la seringue et tirez **LENTEMENT** sur la tige blanche du piston jusqu'à la marque équivalant à la dose prescrite plus 0,1 mL. Par exemple, si la dose prescrite est de 0,5 mL, tirez sur la tige blanche du piston jusqu'à la marque de 0,6 mL. **NE** tirez **JAMAIS** le piston plus loin que la marque de 0,9 mL, peu importe la dose prescrite.
- Vous préparerez le volume de la dose prescrite à une étape ultérieure.
- **NE** tirez **PAS** la tige blanche du piston complètement à l'extérieur de la seringue.

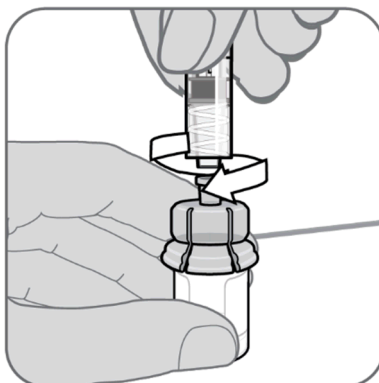
REMARQUE :

Si vous tirez la tige blanche du piston complètement à l'extérieur de la seringue, mettez la seringue au rebut et communiquez avec le pharmacien pour obtenir une seringue de remplacement. **N'essayez PAS** de réinsérer la tige blanche du piston dans la seringue.

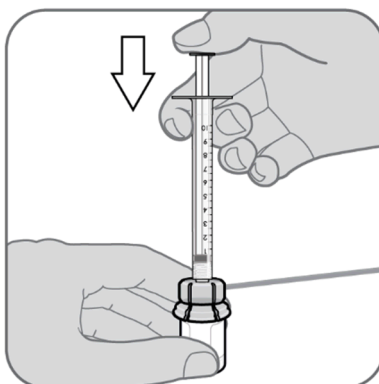


Dose + 0,1 mL

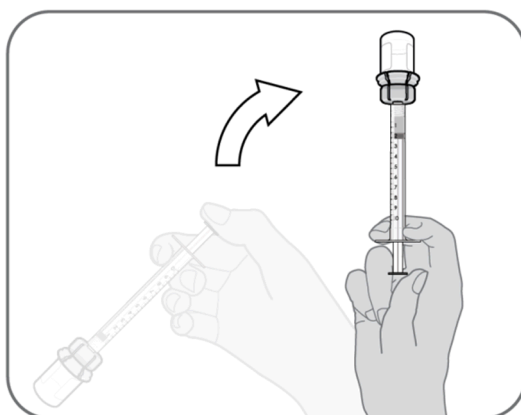
- **N'utilisez PAS** la tige blanche du piston pour retirer la seringue de son emballage. Tenez la seringue par le barillet où apparaissent les marques de graduation et retirez-la de son emballage. **NE** déposez **PAS** la seringue.
- En tenant l'adaptateur pour la fiole bien fermement d'une main, de l'autre insérez le bout de la seringue dans l'adaptateur et tournez la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que vous ressentiez une légère résistance. Attention de **NE PAS** serrer trop fort.



- Tout en tenant la fiole, poussez complètement sur la tige blanche du piston. Cette étape est importante pour obtenir la bonne dose de médicament.

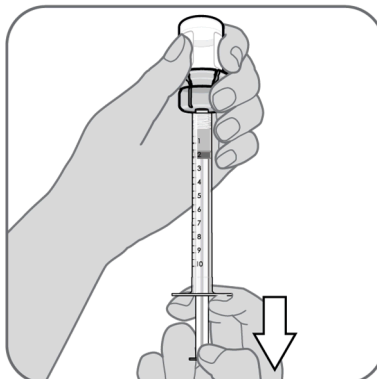


- Gardez la tige blanche du piston dans cette position, puis tournez la fiole et la seringue à l'envers.

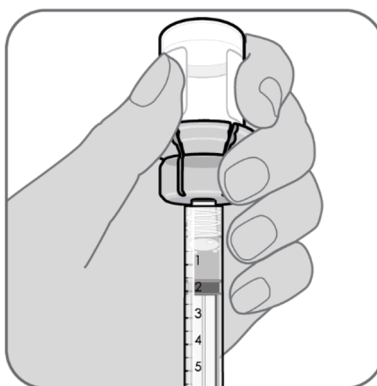


- Tirez **LENTEMENT** sur la tige blanche du piston jusqu'à la marque équivalant à la dose prescrite plus 0,1 mL. Cette étape est importante pour obtenir la bonne dose de médicament. Vous préparerez le volume de la dose prescrite à l'étape 4 (Préparation de la dose). Par exemple, si la

dose prescrite est de 0,5 mL, tirez sur la tige blanche du piston jusqu'à la marque de 0,6 mL. Vous verrez le médicament liquide entrer dans la seringue.



- Poussez sur la tige du piston complètement pour réintroduire le médicament liquide dans la fiole. À nouveau, tirez **LENTEMENT** sur la tige blanche du piston jusqu'à la marque équivalant à la dose prescrite plus 0,1 mL. Cette étape est importante pour obtenir la bonne dose de médicament et pour éviter la formation de bulles d'air ou d'espaces d'air dans le médicament liquide. Vous préparerez le volume de la dose prescrite à l'étape 4 (Préparation de la dose).

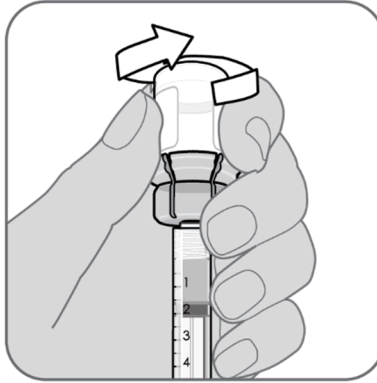


- Si vous voyez toujours des bulles d'air ou des espaces d'air dans le médicament liquide qui est dans la seringue, répétez l'étape précédente jusqu'à trois reprises. **N'agitez PAS** la seringue.

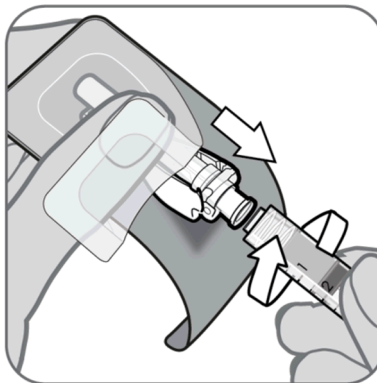
REMARQUE :

Si vous tirez la tige blanche du piston complètement à l'extérieur de la seringue, mettez la seringue au rebut et communiquez avec le pharmacien pour obtenir une seringue de remplacement. **N'essayez PAS** de réinsérer la tige blanche du piston dans la seringue.

- Tout en tenant d'une main la seringue bien droite par le barillet où apparaissent les marques de graduation, de l'autre main retirez la fiole et l'adaptateur pour la fiole en dévissant celui-ci. Assurez-vous de bien retirer l'adaptateur et la fiole. **NE touchez PAS** le bout de la seringue.



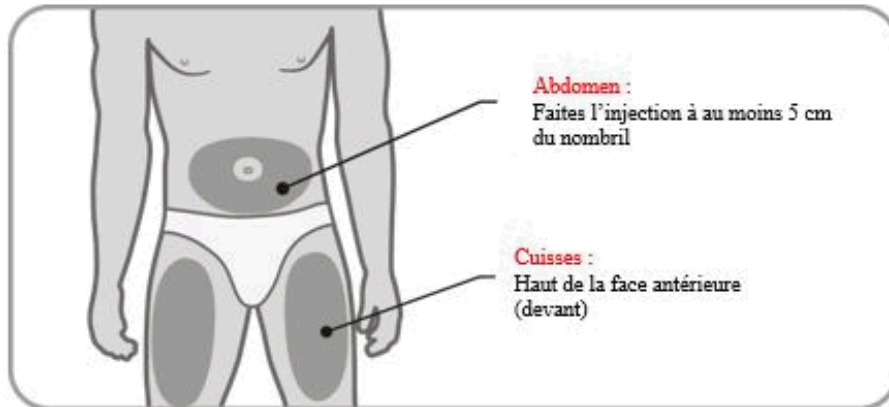
- Si vous voyez une grosse bulle d'air ou un gros espace d'air près du bout de la seringue, poussez **LENTEMENT** sur la tige blanche du piston jusqu'à ce que le liquide commence à entrer dans le bout de la seringue. **NE** poussez **PAS** sur la tige blanche du piston au-delà de la marque de la dose.
- Par exemple, si la dose prescrite est de 0,5 mL, **NE** poussez **PAS** sur la tige blanche du piston au-delà de la marque de 0,5 mL.
- Vérifiez que la quantité de liquide qui reste dans la seringue corresponde au moins au volume de la dose prescrite. Si la quantité de liquide qui reste dans la seringue est moindre que le volume de la dose prescrite, **N'utilisez PAS** la seringue et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien/le médecin ou le pharmacien de votre enfant.
- Avec votre autre main, saisissez l'emballage contenant l'aiguille en vous assurant que le côté où se trouve le raccord jaune pointe vers le bas.
- Tout en tenant la seringue bien droite, insérez le bout de la seringue dans le raccord jaune et vissez la seringue tel qu'il est illustré ci-dessous jusqu'à ce que vous ressentiez une légère résistance. L'aiguille est maintenant fixée sur la seringue.



- Retirez complètement l'emballage de l'aiguille, mais attention de **NE PAS** enlever le capuchon transparent qui recouvre l'aiguille.
- Déposez la seringue sur votre surface de travail propre. Poursuivez immédiatement avec la préparation du point d'injection et la préparation de la dose pour l'injection.

Étape 3. Choix et préparation du point d'injection

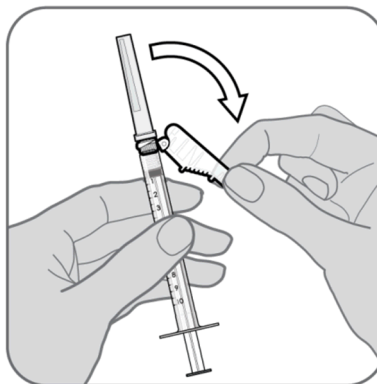
- Choisissez une région sur la face antérieure (le devant) d'une cuisse ou sur l'abdomen (le ventre). Assurez-vous de **NE PAS** faire l'injection au même endroit que la fois précédente.
- La nouvelle injection doit être administrée à au moins 3 cm de l'endroit où vous avez injecté le médicament la dernière fois.



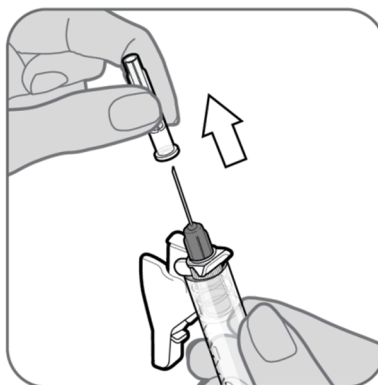
- **N'**injectez **PAS** le médicament dans une région rouge, meurtrie ou indurée (durcie). Il pourrait s'agir d'un signe d'infection, et vous devriez donc communiquer avec votre médecin.
 - Si votre enfant souffre de psoriasis, n'injectez pas le médicament directement dans une plaque surélevée, épaisse, rouge et squameuse ou dans d'autres lésions de la peau.
- Pour réduire le risque d'infection, frottez la peau avec un tampon d'alcool. Ensuite, **NE** touchez **PAS** cet endroit avant d'injecter le médicament.

Étape 4. Préparation de la dose

- D'une main, saisissez la seringue en pointant l'aiguille vers le haut.
- De l'autre, abaissez l'embout rose vers le bas.



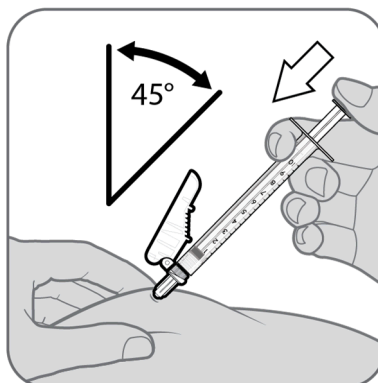
- Retirez le capuchon de l'aiguille transparent en tirant bien droit.



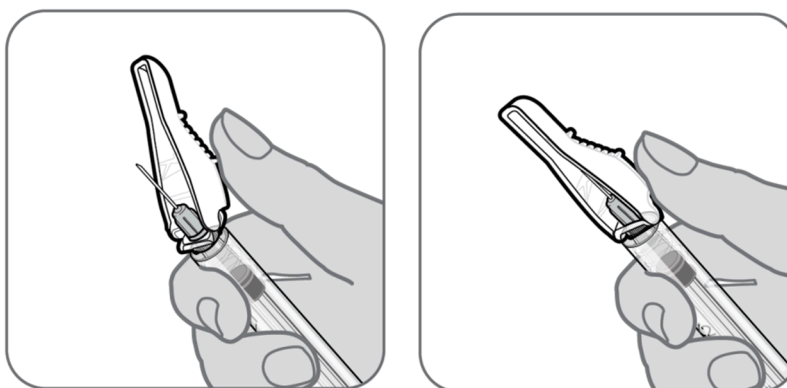
- L'aiguille est stérile.
- **NE** touchez **PAS** à l'aiguille.
- **NE** déposez **PAS** la seringue une fois le capuchon transparent retiré.
- **N'**essayez **PAS** de remettre le capuchon transparent sur l'aiguille.
- Tenez la seringue à la hauteur des yeux, l'aiguille pointant vers le haut, afin de bien voir le liquide. Attention de ne pas envoyer de liquide dans vos yeux.
- Vérifiez à nouveau la quantité de médicament prescrite.
- Poussez la tige blanche du piston délicatement dans la seringue jusqu'à ce que la seringue contienne la quantité de médicament prescrite. L'excédent de liquide peut être expulsé de la seringue lorsque vous pousserez la tige blanche du piston. **N'**essayez **PAS** l'aiguille ni la seringue.

Étape 5. Injection d'Abrilada

- À l'aide de votre main libre, pincez délicatement la surface de peau que vous avez déjà désinfectée et tenez-la fermement.
- De l'autre main, tenez la seringue en formant un angle de 45° avec la peau.
- D'un mouvement vif et rapide, enfoncez l'aiguille dans la peau.
- Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez la peau.
- En exerçant une pression constante, poussez lentement sur la tige blanche du piston pour injecter le médicament liquide jusqu'à ce que la seringue soit vide.
- Une fois la seringue vidée, retirez l'aiguille de la peau sans changer l'angle de la seringue.
- Vérifiez qu'il ne reste plus du tout de médicament dans la seringue.



- Remplacez délicatement l'embout rose sur l'aiguille en vous assurant qu'il est bien enclenché, puis déposez la seringue sur votre surface de travail. **NE** remettez **PAS** le capuchon transparent sur l'aiguille.



- Appliquez une compresse de gaze sur le point d'injection et tenez-le ainsi pendant 10 secondes. Un léger saignement est possible. **NE** frottez **PAS** le point d'injection. Couvrez avec un pansement adhésif si vous le voulez.

Étape 6. Mise au rebut des fournitures

- Il vous faudra un contenant spécial, comme un contenant non perforable pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants ou tout autre contenant recommandé par votre médecin ou votre pharmacien/le médecin ou le pharmacien de votre enfant.
- Jetez la seringue et l'aiguille souillées, la fiole et l'adaptateur pour la fiole dans un contenant pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants. **NE** placez **PAS** ces articles avec les ordures ménagères ou dans un bac à recyclage.
- Si vous n'avez pas de contenant conçu spécialement à cet effet (contenant pour objets pointus et tranchants), vous pouvez utiliser un contenant de plastique rigide pourvu d'un couvercle vissable ou un contenant métallique pourvu d'un couvercle de plastique sur lequel figure la mention « seringues souillées ». N'utilisez pas de contenant en verre ou en plastique transparent.
- Gardez toujours le contenant hors de la vue et de la portée des enfants.
- Quand le contenant est plein aux deux tiers, scellez-en le couvercle avec du ruban gommé pour éviter qu'il ne se détache, et débarrassez-vous du contenant en suivant les instructions du

médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. NE METTEZ JAMAIS LE CONTENANT DANS LES ORDURES MÉNAGÈRES OU LE BAC À RECYCLAGE.

- Vous devez observer toute loi provinciale ou régionale relative à la mise au rebut des aiguilles et des seringues.
- La seringue, l'aiguille, la fiole et l'adaptateur pour la fiole NE doivent JAMAIS être réutilisés.
- Jetez tous les autres articles utilisés dans les ordures ménagères.