

BON USAGE ¹

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Yuflyma[®] 20mg – seringues pré-remplies à usage unique.

Yuflyma[®] 40mg – solution injectable en stylos et seringues pré-rempli(e)s à usage unique.

Yuflyma[®] 80mg – solution injectable en stylos et seringues pré-rempli(e)s à usage unique.

CONTRE-INDICATIONS

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

Tuberculose active ou autre infection sévère, telle que la septicémie, et les infections opportunistes (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV) (voir rubrique 4.4 du RCP).

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Traçabilité

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

Infections

Les patients recevant des antagonistes du TNF sont plus prédisposés aux infections graves. Une fonction pulmonaire altérée peut augmenter le risque de développer des infections. Les patients doivent donc être surveillés étroitement afin de dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par Yuflyma[®]. La durée d'élimination de l'adalimumab pouvant aller jusqu'à quatre mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période.

Le traitement par Yuflyma[®] ne doit pas être instauré chez les patients ayant des infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, tant que ces infections ne sont pas contrôlées. Chez les patients qui ont été exposés à la tuberculose et les patients qui ont voyagé dans des zones à risque élevé de tuberculose ou de mycoses endémiques, tels que l'histoplasmosse, la coccidioidomycose, ou la blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Yuflyma[®] doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement (voir autres infections opportunistes).

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Yuflyma[®] doivent faire l'objet d'une surveillance soignée et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, l'administration de Yuflyma[®] doit être interrompue et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être instauré jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Le médecin doit faire preuve de prudence avant d'utiliser Yuflyma[®] chez des patients ayant des antécédents d'infection récidivante ou dans des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs.

Infections graves

Des infections graves, incluant des septicémies dues à des infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, parasitaires, virales ou à d'autres infections opportunistes, telles que listériose, légionellose et pneumocystose ont été rapportées chez des patients traités par adalimumab.

Les autres infections graves observées dans des essais cliniques sont : pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie. Des cas d'infections nécessitant une hospitalisation ou ayant une issue fatale ont été rapportés.

Tuberculose

Des cas de tuberculose, incluant des cas de réactivation de la tuberculose et de primo-infection tuberculeuse, ont été rapportés pour des patients recevant adalimumab. Des cas de tuberculoses pulmonaires et extra-pulmonaires (c'est-à-dire disséminées) ont été rapportés.

Avant l'instauration du traitement par Yuflyma[®], tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (« latente »). Ce bilan doit comprendre une évaluation médicale détaillée chez les patients ayant des antécédents de tuberculose ou d'exposition antérieure possible à des patients atteints de tuberculose active et/ou d'un traitement immunosuppresseur actuel ou ancien. Des tests de dépistage appropriés (par exemple test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est conseillé de noter la réalisation et les résultats de ces tests

dans la carte de surveillance du patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut donner des faux négatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.

En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement par Yuflyma® ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.3 du RCP).

Dans toutes les situations décrites ci-dessous, il convient d'évaluer très attentivement le rapport bénéfice/risque du traitement.

En cas de suspicion d'une tuberculose latente, la consultation d'un médecin spécialiste, qualifié dans le traitement de la tuberculose, doit être envisagée.

En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie antituberculeuse appropriée et conforme aux recommandations locales doit être mise en œuvre avant le début du traitement par Yuflyma®.

Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'instauration de Yuflyma® chez les patients ayant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose malgré un test de dépistage de la tuberculose négatif et chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active, chez qui l'administration d'un traitement anti-tuberculeux approprié ne peut être confirmée.

Des cas de réactivation d'une tuberculose malgré un traitement prophylactique sont survenus chez des patients traités par adalimumab. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par adalimumab.

Les patients devront être informés qu'il leur faudra consulter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection tuberculeuse (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule, apathie), pendant ou après le traitement par Yuflyma®.

Autres infections opportunistes

Des infections opportunistes, incluant des infections fongiques invasives, ont été observées chez les patients traités par adalimumab. Ces infections n'ont pas toujours été détectées chez les patients recevant des antagonistes du TNF, ce qui a retardé l'instauration d'un traitement approprié, avec parfois une issue fatale.

Chez les patients qui présentent des signes et symptômes tels que fièvre, malaise, perte de poids, sueurs, toux, dyspnée et/ou infiltrats pulmonaires ou une autre maladie systémique grave avec ou sans choc concomitant, une infection fongique invasive doit être suspectée ; dans ce cas, il convient d'arrêter immédiatement l'administration de Yuflyma®. Le diagnostic et la mise en place d'un traitement antifongique empirique chez ces patients doivent être effectués en accord avec un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients ayant des infections fongiques invasives.

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris adalimumab et qui étaient porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire antigène de surface positif – Ag HBs positif). Certains cas ont eu une issue fatale. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'infection à VHB avant l'initiation d'un traitement par Yuflyma®. Pour les patients pour lesquels le test de dépistage de l'hépatite B est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Chez les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par Yuflyma®, il faut surveiller attentivement les signes et les symptômes d'infection active par le VHB tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après son arrêt. Il n'y a pas de données disponibles suffisantes concernant le traitement de patients porteurs du VHB traités par antiviral pour prévenir une réactivation du VHB et traités par un antagoniste du TNF. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, Yuflyma® doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Evènements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont adalimumab, ont été associés dans de rares circonstances à l'apparition ou à l'exacerbation des symptômes cliniques et/ou des signes radiologiques de maladie démyélinisante du système nerveux central y compris de sclérose en plaques, de névrite optique et de maladie démyélinisante périphérique, y compris syndrome de Guillain-Barré. La prudence est recommandée aux prescripteurs avant de traiter avec Yuflyma® les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente ; l'arrêt du traitement par Yuflyma® doit être envisagé en cas d'apparition de l'un de ces troubles. L'association entre l'uvéïte intermédiaire et les maladies démyélinisantes du système nerveux central est connue. Une évaluation neurologique doit être réalisée chez les patients présentant une uvéïte intermédiaire non infectieuse avant l'instauration du traitement par Yuflyma®, et répétée régulièrement au cours du traitement afin de rechercher toute maladie démyélinisante du système nerveux central préexistante ou évolutive.

Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves associées à l'adalimumab ont rarement été rapportées. Les réactions allergiques non-graves associées à l'adalimumab ont été peu fréquentes durant les essais cliniques.

Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques, ont été rapportés après l'administration d'adalimumab. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration de Yuflyma® doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Immunosuppression

Au cours d'une étude portant sur 64 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par adalimumab, on n'a enregistré aucun élément évocateur d'une dépression de l'hypersensibilité de type retardée, d'une diminution des taux d'immunoglobulines ou d'une modification de la numération des lymphocytes effecteurs T et B, des lymphocytes NK, des monocytes/macrophages et des granulocytes neutrophiles.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Dans la partie contrôlée des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de cancers y compris des lymphomes chez les patients traités par un anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Cependant, l'incidence a été rare. Au cours de la surveillance post-marketing, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. De plus, il existe un contexte de risque accru de lymphome et de leucémie chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ancienne, inflammatoire et hautement active, ce qui complique l'estimation du risque. Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres maladies malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclue.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des adultes jeunes (jusqu'à l'âge de 22 ans) traités par des anti-TNF (initiation du traitement avant l'âge de 18 ans), y compris l'adalimumab. La moitié de ces cas environ étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes parmi lesquels des cancers rares généralement associés à un contexte d'immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes ne peut être exclu chez l'enfant et l'adolescent traités par anti-TNF.

Au cours de la surveillance post-marketing, de rares cas de lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T ont été identifiés chez des patients traités par l'adalimumab. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution très agressive et est souvent fatale. Certains de ces lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T observés avec adalimumab sont survenus chez des adultes jeunes ayant un traitement concomitant par l'azathioprine ou par la 6-mercaptopurine utilisé dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Yuflyma® doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Yuflyma® ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8 du RCP).

Il n'existe pas d'études chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez lesquels le traitement par l'adalimumab a été poursuivi après le développement d'un cancer. En conséquence, une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par Yuflyma® (voir rubrique 4.8 du RCP).

Tous les patients, notamment ceux ayant des antécédents de traitement immunosuppresseur intense ou atteints de psoriasis et ayant des antécédents de puvathérapie, devront être examinés à la recherche d'un cancer cutané autre que mélanome avant et pendant le traitement par Yuflyma®.

Des cas de mélanome et de carcinome à cellules de Merkel ont été également rapportés chez les patients traités par anti-TNF y compris l'adalimumab (voir rubrique 4.8 du RCP).

Dans une étude clinique prospective évaluant l'emploi d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), modérée à sévère, on rapporte plus de cancers, surtout du poumon, de la tête et du cou, parmi les patients traités par infliximab comparativement aux patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Pour cette raison, des précautions doivent être prises dans l'emploi d'un anti-TNF chez des patients souffrant de BPCO, et aussi chez des patients à risque de cancer a cause d'un tabagisme important.

Sur la base des données actuelles, on ne sait pas si le traitement par l'adalimumab influence le risque de développer une dysplasie ou un cancer du côlon. Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique qui présentent un risque élevé de dysplasie ou de cancer du côlon (par exemple, les patients atteints de rectocolite hémorragique ancienne ou de cholangite sclérosante primitive) ou qui ont un antécédent de dysplasie ou de cancer du colon doivent faire l'objet d'un dépistage régulier à la recherche d'une dysplasie avant le traitement et pendant toute l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit inclure une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales.

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopenie, y compris d'anémie aplasique, ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives (par ex : thrombocytopénie, leucopénie) ont été observés avec l'adalimumab. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (par ex : fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur) sous Yuflyma®. L'arrêt du traitement par Yuflyma® devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

Vaccinations

Des réponses anticorps similaires au vaccin pneumococcique valence 23 standard et à la vaccination contre le virus trivalent de la grippe ont été observées dans une étude chez 226 adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par l'adalimumab ou un placebo. Il n'y a pas de données disponibles sur la transmission secondaire d'infection par des vaccins vivants chez les patients recevant l'adalimumab.

Chez les enfants et les adolescents, il est recommandé, si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant l'instauration du traitement par Yuflyma®.

Les patients sous Yuflyma® peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté des vaccins vivants. L'administration de vaccins vivants (par exemple, vaccin BCG) à des nourrissons qui ont été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée pendant les 5 mois suivant la dernière injection d'adalimumab chez la mère pendant la grossesse.

Insuffisance cardiaque congestive

Dans un essai clinique mené avec un autre antagoniste du TNF, on a observé une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque congestive. Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive ont aussi été rapportés chez des patients sous l'adalimumab. Yuflyma® doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Yuflyma® est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3 du RCP). Le traitement par Yuflyma® doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de leurs symptômes d'insuffisance cardiaque congestive.

Processus auto-immuns

Le traitement par Yuflyma® peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par adalimumab sur le développement des maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes évoquant un syndrome de type lupus à la suite d'un traitement par Yuflyma® et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Yuflyma® ne devra pas être poursuivi (voir rubrique 4.8 du RCP).

Administration simultanée de traitements de fond (DMARD) biologiques ou d'anti-TNF

Des infections graves ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'etanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'etanercept seul. En raison de la nature des effets indésirables observés avec le traitement par l'association etanercept et anakinra, des effets néfastes similaires peuvent aussi résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. Par conséquent, l'association d'adalimumab et d'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5 du RCP).

L'administration concomitante d'adalimumab avec d'autres traitements de fond biologiques (par exemple anakinra et abatacept) ou avec d'autres anti-TNF n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, y compris d'infections graves, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles (voir rubrique 4.5 du RCP).

Chirurgie

L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par adalimumab est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par Yuflyma® nécessitant une intervention chirurgicale doit être attentivement surveillé afin de dépister des infections et des actions appropriées doivent être entreprises. L'expérience concernant la tolérance de l'adalimumab chez les patients opérés pour arthroplastie est limitée.

Occlusion du grêle

Dans la maladie de Crohn, l'échec au traitement peut indiquer la présence de sténoses fibreuses fixes pouvant nécessiter un traitement chirurgical. Les données disponibles suggèrent que l'adalimumab n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses.

Sujets âgés

La fréquence des infections graves chez les sujets traités par adalimumab âgés de plus de 65 ans (3,7 %) est plus élevée que chez les patients de moins de 65 ans (1,5 %).

Certains cas ont eu une issue fatale. Une attention particulière concernant le risque d'infection doit être apportée lors du traitement des sujets âgés.

Population pédiatrique

Voir Vaccinations ci-dessus.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,4 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

L'adalimumab a été étudié chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique prenant l'adalimumab en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque l'adalimumab était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration de

l'adalimumab, sans méthotrexate a entraîné une augmentation de la formation d'anticorps, une augmentation de la clairance et une réduction de l'efficacité de l'adalimumab (voir rubrique 5.1 du RCP).

L'association de l'adalimumab et de l'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 du RCP « Administration simultanée de traitements de fond (DMARD) biologiques et d'anti-TNF »).

L'association de l'adalimumab et de l'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 du RCP « Administration simultanée de traitements de fond (DMARD) biologiques et d'anti-TNF »).

FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Yuflyma® et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration de Yuflyma®.

Grossesse

Un grand nombre (environ 2 100) de grossesses exposées à l'adalimumab dont les données ont été recueillies prospectivement, aboutissant à une naissance vivante avec une évolution à terme connue, avec notamment plus de 1 500 grossesses exposées à l'adalimumab au cours du premier trimestre, ne révèle aucune augmentation du taux de malformations chez le nouveau-né.

Au cours d'une étude de cohorte prospective, 257 femmes présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR) ou une maladie de Crohn (MC) et traitées par l'adalimumab au moins pendant le premier trimestre et 120 femmes présentant une PR ou une MC non traitées par l'adalimumab ont été incluses. La prévalence à la naissance des anomalies congénitales majeures constituait le critère d'évaluation principal. Le taux de grossesses aboutissant à au moins un nouveau-né en vie présentant une anomalie congénitale majeure était de 6/69 (8,7 %) chez les femmes traitées par l'adalimumab présentant une PR et de 5/74 (6,8 %) chez les femmes non traitées présentant une PR (OR non ajusté 1,31, IC à 95 % 0,38-4,52), et de 16/152 (10,5 %) chez les femmes traitées par l'adalimumab présentant une MC et de 3/32 (9,4 %) chez les femmes non traitées présentant une MC (OR non ajusté 1,14, IC à 95 % 0,31- 4,16). L'OR ajusté (compte tenu des différences initiales) était de 1,10 (IC à 95 % 0,45-2,73) pour les 17 PR et MC combinées. Aucune différence notable n'a été rapportée entre les femmes traitées par l'adalimumab et les femmes non traitées par l'adalimumab pour les critères d'évaluation secondaires d'avortements spontanés, d'anomalies congénitales mineures, d'accouchement prématuré, de taille à la naissance et d'infections graves ou opportunistes, et de mortalité ou de malignité. L'interprétation des données peut être affectée en raison des limites méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille d'échantillon et le plan d'étude non randomisé.

Dans une étude de toxicité sur le développement réalisée chez des singes, il n'y a eu aucun signe évocateur d'une éventuelle toxicité maternelle, d'embryo-toxicité ou de potentiel tératogène. On ne dispose pas de données précliniques sur la toxicité post-natale de l'adalimumab (voir rubrique 5.3 du RCP).

En raison de son effet inhibiteur sur le TNF α , l'adalimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. L'adalimumab doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.

Chez les femmes traitées par l'adalimumab durant leur grossesse, l'adalimumab peut traverser le placenta et passer dans le sang de leur enfant. En conséquence, ces enfants peuvent avoir un risque accru d'infections. L'administration de vaccins vivants (par exemple, vaccin BCG) à des enfants qui ont été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée pendant les 5 mois suivant la dernière injection d'adalimumab chez la mère durant la grossesse.

Allaitement

Des données limitées issues de la littérature publiée indiquent que l'adalimumab est excrété dans le lait maternel à de très faibles concentrations, l'adalimumab étant présent dans le lait maternel à des concentrations équivalentes à 0,1 %–1 % des taux sériques maternels. Administrés par voie orale, les protéines immunoglobulines G subissent une protéolyse intestinale et présentent une faible biodisponibilité. Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Par conséquent, Yuflyma® peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

On ne dispose pas de données précliniques sur les effets de l'adalimumab sur la fertilité.

DONNEES DE SECURITE ¹

Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'adalimumab a été étudié chez 9 506 patients dans des essais pivots contrôlés et en ouvert d'une durée de 60 mois et plus. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne, d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite) ou des patients souffrant de spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis, d'hydrosadénite suppurée et d'uvéïte. Les études contrôlées pivots portaient sur 6 089 patients ayant reçu l'adalimumab et 3 801 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase en double aveugle, contrôlée, des études pivots a été de 5,9 % chez les patients traités par adalimumab et de 5,4 % chez les patients du groupe contrôle.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques.

Des effets indésirables graves ont été rapportés avec l'adalimumab. Les antagonistes du TNF, tels que l'adalimumab affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer.

Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'adalimumab.

Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont également été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopenie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson.

Population pédiatrique

En général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez l'enfant et l'adolescent ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes.

Effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) et fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$)

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|------------------------------|---------------|--|
| Infections et infestations* | Très fréquent | Infections des voies respiratoires (y compris infections des voies respiratoires basses et infections des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique) |
| | Fréquent | Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe), Infections intestinales (y compris gastroentérite virale), Infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona), Infections de l'oreille, Infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires), Infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale), Infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite), Infections fongiques, Infections articulaires |

| | | |
|---|---------------|---|
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)* | Fréquent | Cancer de la peau à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome malpighien spino-cellulaire), Tumeur bénigne |
| Affections hématologiques et du système lymphatique* | Très fréquent | Leucopénie (avec neutropénie et agranulocytose), Anémie |
| | Fréquent | Leucocytose, Thrombocytopénie |
| Affections du système immunitaire* | Fréquent | Hypersensibilité, Allergies (y compris allergie saisonnière) |
| | Très fréquent | Augmentation du taux de lipides |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Fréquent | Hypokaliémie, Augmentation de l'acide urique, Taux anormal de sodium dans le sang, Hypocalcémie, Hyperglycémie, Hypophosphatémie, Déshydratation |
| Affections psychiatriques | Fréquent | Troubles de l'humeur (y compris dépression), Anxiété, Insomnie |
| Affections du système nerveux* | Très fréquent | Céphalées |
| | Fréquent | Paresthésies (y compris hypoesthésie), Migraine, Compression des racines nerveuses |
| Affections oculaires | Fréquent | Troubles visuels, Conjonctivite, Blépharite, Gonflement des yeux |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Fréquent | Vertiges |
| Affections cardiaques* | Fréquent | Tachycardie |
| Affections vasculaires | Fréquent | Hypertension, Bouffées de chaleur, Hématomes |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* | Fréquent | Asthme, Dyspnée, Toux |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Douleurs abdominales, Nausées et vomissements |
| | Fréquent | Hémorragie gastro-intestinale, Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien, Syndrome de Gougerot-Sjögren |

| | | |
|---|---------------|--|
| Affections hépatobiliaires* | Très fréquent | Enzymes hépatiques élevés |
| | Très fréquent | Rash (y compris éruption exfoliative) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent | Aggravation ou apparition d'un psoriasis (y compris psoriasis pustulaire palmoplantaire) ¹⁾ , Urticaire, Ecchymoses (y compris purpura), Dermatite (y compris eczéma), Onychoclasie, Hyperhidrose, Alopécie ¹⁾ , Prurit |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | Très fréquent | Douleur musculo-squelettiques |
| | Fréquent | Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique) |
| Affections du rein et des voies urinaires | Fréquent | Insuffisance rénale, Hématurie |
| Troubles généraux et réactions au site d'administration* | Très fréquent | Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection) |
| | Fréquent | Douleur thoracique, Œdème, Fièvre ¹⁾ |
| Troubles généraux et réactions au site d'administration* | Très fréquent | Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection) |
| | Fréquent | Douleur thoracique, Œdème, Fièvre ¹⁾ |
| Investigations* | Fréquent | Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques (incluant un allongement du temps de céphaline activé), Positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin), Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Fréquent | Mauvaise cicatrisation |

* de plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8 du RCP

1. comprenant les données des notifications spontanées

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP.

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecte via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

PLAN DE GESTION DES RISQUES ¹

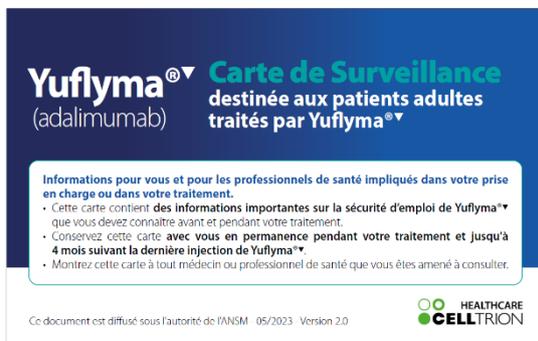
MESURES ADDITIONNELLES DE REDUCTION DU RISQUE

Yuflyma[®] fait l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque. La carte de surveillance devra être remise par le médecin.

La carte de surveillance

Destinée au patient, elle contient des informations de sécurité importantes dont le patient doit avoir connaissance avant et pendant le traitement par Yuflyma[®].

Cette carte de surveillance vise à souligner le risque d'infections graves, de tuberculose (TB), tumeurs malignes, troubles démyélinisants (comprenant la sclérose en plaques [SEP], le syndrome de Guillain Barre [GBS], une névrite optique [ON]) et la maladie induite par le BCG suite à une vaccination par le BCG vivant chez les nourrissons ayant eu une exposition in utero à Yuflyma[®].



La carte de surveillance destinée aux patients (adultes et enfants) contient les éléments clés suivants :

- Le traitement par Yuflyma peut augmenter le risque d'infections, dont notamment la tuberculose, le cancer et les troubles du système nerveux ;
- Les signes ou symptômes de ces problèmes de sécurité et les moments auxquels solliciter un professionnel de santé ;
- L'importance de ne pas recevoir de vaccins vivants et d'informer le professionnel de santé que la patiente est sous traitement, en cas de grossesse ;
- L'enregistrement de la dénomination et du numéro de lot pour garantir la traçabilité ;
- Les coordonnées du médecin prescripteur de l'adalimumab.

REFERENCE

1. RCP Yuflyma[®] en vigueur

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE S.A.S
9-15 Rue Rouget De Lisle 92130 Issy Les Moulineaux

Information médicale et Pharmacovigilance : +33 (0)1 71 25 27 00
Pharmacovigilance_FR@celltrionhc.com - Medinfo_FR@celltrionhc.com

