

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie
Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

Une seringue unidose préremplie de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab.

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

Un stylo unidose prérempli de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 20,0 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide à opalescente, incolore à brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Imraldi en association au méthotrexate est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

Imraldi peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Il a été montré que l'adalimumab ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Imraldi en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Imraldi peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, voir rubrique 5.1). L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Imraldi est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1).

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Imraldi est indiqué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

Imraldi est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Rhumatisme psoriasique

Imraldi est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.

Il a été montré que l'adalimumab ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis

Imraldi est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.

Hidrosadénite suppurée (HS)

Imraldi est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Maladie de Crohn

Imraldi est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Rectocolite hémorragique

Imraldi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et/ou la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Uvéite

Imraldi est indiqué dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Imraldi doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Imraldi est indiqué.

Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Imraldi (voir rubrique 4.4). Les patients traités par Imraldi recevront une carte de surveillance du patient.

Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter Imraldi, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié.

Pendant le traitement par Imraldi, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée d'Imraldi est une dose unique de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée. L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par Imraldi.

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Imraldi. En ce qui concerne l'association aux médicaments anti-rhumatismaux de fond autres que le méthotrexate, voir rubriques 4.4 et 5.1.

En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à Imraldi 40 mg toutes les deux semaines peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Interruption du traitement

Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement, par exemple avant une intervention chirurgicale ou en cas d'infection sévère.

Les données disponibles suggèrent que la ré-introduction de l'adalimumab après un arrêt de 70 jours ou plus entraîne une réponse clinique de même ampleur et un profil de tolérance similaire à celui observé avant l'interruption du traitement.

Spondylarthrite ankylosante, spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et rhumatisme psoriasique

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Psoriasis

La posologie recommandée d'Imraldi pour débiter le traitement chez l'adulte est de 80 mg par voie sous-cutanée. La posologie se poursuivra une semaine après par 40 mg en voie sous-cutanée une semaine sur deux.

La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Au-delà de 16 semaines, en cas de réponse insuffisante à Imraldi 40 mg toutes les deux semaines, les patients peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie d'administration à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines. Les bénéfices et les risques d'un traitement continu de 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines doivent être soigneusement reconsidérés chez un patient en cas de réponse insuffisante après l'augmentation de la posologie (voir rubrique 5.1). En cas de réponse suffisante obtenue avec 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines, la posologie peut ensuite être réduite à 40 mg toutes les 2 semaines.

Hidrosadénite suppurée

Le schéma posologique recommandé d'Imraldi chez les patients adultes atteints d'hydrosadénite suppurée (HS) est d'une dose initiale de 160 mg au jour 1 (administrée sous forme de 4 injections de 40 mg sur un jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg deux semaines après, au jour 15 (administrée sous forme de 2 injections de 40 mg sur un jour). Deux semaines plus tard (jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour). Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Imraldi. Au cours du traitement par Imraldi, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique.

La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période.

Si le traitement est interrompu, Imraldi 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines pourrait être réintroduit (voir rubrique 5.1).

Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir rubrique 5.1).

Maladie de Crohn

Chez les patients adultes atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Imraldi est de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (administrés sous forme de 4 injections de 40 mg par jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), puis 80 mg à la semaine 2 (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour), peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Si un patient a arrêté le traitement par Imraldi et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Imraldi pourra être ré-administré. L'expérience de la ré-administration du traitement au-delà de 8 semaines après la dose précédente est limitée.

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement par Imraldi 40 mg toutes les deux semaines est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Imraldi toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Certains patients n'ayant pas répondu au traitement à la semaine 4 peuvent poursuivre le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Rectocolite hémorragique

Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Imraldi est de 160 mg à la semaine 0 (administrés sous forme de 4 injections de 40 mg par jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2 (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour). Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement par Imraldi 40 mg toutes les deux semaines est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Imraldi toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 2 à 8 semaines de traitement. Le traitement par Imraldi ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais.

Uvéite

Chez les patients adultes atteints d'uvéite, la posologie recommandée d'Imraldi est d'une dose initiale de 80 mg suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'expérience sur l'instauration du traitement par Imraldi en monothérapie est limitée. Le traitement par Imraldi peut être débuté en association avec une corticothérapie et/ou avec d'autres traitements immunomodulateurs non biologiques. La dose de corticoïdes associée peut être progressivement diminuée conformément à la pratique clinique, en débutant deux semaines après l'instauration du traitement par Imraldi.

Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

L'adalimumab n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies.

Population pédiatrique

La seringue préremplie et le stylo prérempli d'Imraldi sont uniquement disponibles avec un dosage de 40 mg. La seringue préremplie et le stylo prérempli d'Imraldi ne peuvent donc pas être administrés à des patients pédiatriques nécessitant moins que la dose complète de 40 mg. D'autres présentations sont disponibles et doivent être utilisées lorsqu'un dosage alternatif est requis.

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 2 ans

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (tableau 1). Imraldi est administré toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

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

Poids du patient	Schéma posologique
10 kg à < 30 kg	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 30 kg	40 mg toutes les 2 semaines

La réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Arthrite liée à l'enthésite

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite à partir de l'âge de 6 ans dépend du poids corporel (tableau 2). Imraldi est administré toutes les deux semaines en injection sous-cutanée.

Tableau 2. Posologie d'Imraldi chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite

Poids du patient	Schéma posologique
15 kg à < 30 kg	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 30 kg	40 mg toutes les 2 semaines

L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 4 à 17 ans dépend du poids corporel (tableau 3). Imraldi est administré en injection sous-cutanée.

Tableau 3. Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques

Poids du patient	Schéma posologique
15 kg à < 30 kg	Dose initiale de 20 mg puis 20 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la dose initiale.
≥ 30 kg	Dose initiale de 40 mg puis 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la dose initiale.

La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Si un retraitement par Imraldi est indiqué, les recommandations ci-dessus pour la posologie et la durée de traitement doivent être suivies.

La sécurité de l'adalimumab chez l'enfant et l'adolescent présentant un psoriasis en plaques a été évaluée sur une durée moyenne de 13 mois.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Hidrosadénite suppurée de l'adolescent (à partir de 12 ans, pesant au moins 30 kg)

Il n'existe pas d'essai clinique conduit avec l'adalimumab chez des adolescents atteints d'HS. La posologie de l'adalimumab chez ces patients a été déterminée à partir d'une modélisation pharmacocinétique et d'une simulation (voir rubrique 5.2).

La posologie recommandée d'Imraldi est de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 en injection sous-cutanée.

Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Imraldi 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux peut être envisagée.

Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Imraldi. Au cours du traitement par Imraldi, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique.

La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période.

Si le traitement est interrompu, Imraldi pourrait être réintroduit si nécessaire.

Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir les données chez les adultes à la rubrique 5.1).

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans cette indication.

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints de la maladie de Crohn âgés de 6 à 17 ans dépend du poids corporel (tableau 4). Imraldi est administré en injection sous-cutanée.

Tableau 4. Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints de la maladie de Crohn

Poids du patient	Dose d'induction	Dose d'entretien à partir de la semaine 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg en semaine 0 et 20 mg en semaine 2 <p>En cas de nécessité d'une réponse au traitement plus rapide, en gardant à l'esprit que le risque d'événements indésirables associé à une dose d'induction plus élevée peut être plus important, la posologie suivante peut être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2 	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2 <p>En cas de nécessité d'une réponse au traitement plus rapide, en gardant à l'esprit que le risque d'événements indésirables associé à une dose d'induction plus élevée peut être plus important, la posologie suivante peut être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg en semaine 0 et 80 mg en semaine 2 	40 mg toutes les 2 semaines

Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie:

- < 40 kg : 20 mg toutes les semaines
- ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines

La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu à la semaine 12.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

Rectocolite hémorragique pédiatrique

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients âgés de 6 à 17 ans et atteints de rectocolite hémorragique dépend du poids corporel (tableau 5). Imraldi est administré par injection sous-cutanée.

Tableau 5 Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints de rectocolite hémorragique

Poids du patient	Dose d'induction	Dose d'entretien à partir de la semaine 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg à la semaine 0 (deux injections de 40 mg le jour de l'induction) et• 40 mg à la semaine 2 (une seule injection de 40 mg)	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg toutes les deux semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg à la semaine 0 (quatre injections de 40 mg le jour de l'induction ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours) et• 80 mg à la semaine 2 (deux injections de 40 mg le jour de l'injection)	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg toutes les deux semaines

* Pour les patients atteignant l'âge de 18 ans pendant le traitement par Imraldi, la dose d'entretien prescrite doit être maintenue.

La poursuite du traitement au-delà de 8 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients n'ayant pas répondu pendant cette période.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Imraldi chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

Différents dosages et/ou présentations d'Imraldi peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab dans la population pédiatrique dans les indications spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique.

Uvéite pédiatrique

La posologie recommandée d'Imraldi pour les enfants et les adolescents atteints d'uvéite à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (tableau 6). Imraldi est administré en injection sous-cutanée.

Dans l'uvéite chez l'enfant et l'adolescent, aucun essai clinique n'a été conduit avec l'adalimumab sans traitement concomitant par le méthotrexate.

Tableau 6. Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints d'uvéite

Poids du patient	Schéma posologique
< 30 kg	20 mg toutes les deux semaines en association avec du méthotrexate
≥ 30 kg	40 mg toutes les deux semaines en association avec du méthotrexate

Lors de l'instauration du traitement par Imraldi, une dose de charge de 40 mg pour les patients < 30 kg ou de 80 mg pour les patients ≥ 30 kg peut être administrée une semaine avant le début du traitement

d'entretien. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge d'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 5.2).

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Imraldi est administré en injection sous-cutanée. Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice.

Une seringue préremplie et un stylo prérempli de 40 mg sont également disponibles pour les patients afin d'administrer une dose entière de 40 mg.

4.3 Contre-indications

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

Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

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 Imraldi. 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 Imraldi ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées. Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, par exemple histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Imraldi doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement (voir *Infections opportunistes*).

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Imraldi doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, l'administration d'Imraldi 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 Imraldi 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 l'adalimumab.

Les autres infections graves observées dans les 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 de l'adalimumab. Des cas de tuberculoses pulmonaire et extra-pulmonaire (c'est-à-dire disséminée) ont été rapportés.

Avant l'instauration du traitement par Imraldi, 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 Imraldi ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.3).

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 Imraldi.

Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'instauration d'Imraldi 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 l'adalimumab. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par l'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 Imraldi.

Autres infections opportunistes

Des infections opportunistes, incluant des infections fongiques invasives, ont été observées chez des patients traités par l'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 d'Imraldi. 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 d'hépatite B

Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris l'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 Imraldi. 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 Imraldi, 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, Imraldi doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doivent être initiés.

Événements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont l'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 Imraldi les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente ; l'arrêt du traitement par Imraldi doit être envisagé en cas d'apparition de l'un de ces troubles. L'association entre l'uvéite intermédiaire et les maladies démyélinisantes du système nerveux central est connue. Une évaluation neurologique doit être réalisée chez les patients présentant une uvéite intermédiaire non infectieuse avant l'instauration du traitement par Imraldi, 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 et des réactions allergiques non graves imputables à l'adalimumab ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportés, après administration d'adalimumab. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Imraldi 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 l'adalimumab, on n'a enregistré aucun élément évocateur d'une dépression de l'hypersensibilité de type retardé, 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 l'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 l'adalimumab doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Imraldi ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8).

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

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 Imraldi. 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).

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 à 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 côlon 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 Imraldi. L'arrêt du traitement par Imraldi devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies sanguines 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 l'adalimumab.

Les patients sous adalimumab peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne 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 adalimumab. Imraldi doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Imraldi est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Imraldi 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 Imraldi peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par l'adalimumab sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes invoquant un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par Imraldi et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Imraldi ne devra pas être poursuivi (voir rubrique 4.8).

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'éta nercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'éta nercept seul. En raison de la nature des effets indésirables observés avec le traitement par l'association éta nercept 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).

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).

Chirurgie

L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par l'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 Imraldi 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 l'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.

Excipients à effet notoire

Sorbitol

Ce médicament contient 20 mg de sorbitol par seringue préremplie/stylo prérempli. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,8 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'adalimumab a été étudié chez des 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).

L'association d'Imraldi et d'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond biologiques et d'anti-TNF α »).

L'association d'Imraldi et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond biologiques et d'anti-TNF α »).

4.6 Fertilité, 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 Imraldi et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Imraldi.

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 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 mortinatalité 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 postnatale de l'adalimumab (voir rubrique 5.3).

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 de 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. Administrées 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, l'adalimumab peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Imraldi peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Des vertiges et des troubles visuels peuvent survenir après l'administration d'Imraldi (voir rubrique 4.8).

4.8 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 spondyloarthrite 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 l'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 de l'adalimumab.

Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont 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.

Liste des effets indésirables

La liste des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation et est présentée par système-organe et par fréquence dans le tableau 7 ci-dessous : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. La présence d'un astérisque (*) dans la colonne « Classe de systèmes d'organes » indique que de plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8.

Tableau 7
Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations*	Très fréquent	Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique).
	Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe). Infections intestinales (y compris gastro-entérite 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.
	Peu fréquent	Infections neurologiques (y compris méningite virale). Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmose et infections à Mycobacterium avium complex). Infections bactériennes. Infections oculaires. Diverticulite ¹⁾ .
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.
	Peu fréquent	Lymphome**. Tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde). Mélanome**.
	Rare	Leucémie ¹⁾
	Fréquence indéterminé	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ¹⁾ . Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) ¹⁾ , Sarcome de Kaposi.
Affections hématologiques et du système lymphatique*	Très fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose). Anémie.
	Fréquent	Leucocytose. Thrombocytopénie.
	Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique.
	Rare	Pancytopénie.
Affections du système	Fréquent	Hypersensibilité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
immunitaire*		Allergies (y compris allergie saisonnière).
	Peu fréquent	Sarcoïdose ¹⁾ . Vascularite.
	Rare	Anaphylaxie ¹⁾ .
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Augmentation du taux de lipides.
	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.
	Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral ¹⁾ . Tremblements. Neuropathie.
	Rare	Sclérose en plaques. Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré) ¹⁾ .
Affections oculaires	Fréquent	Troubles visuels. Conjonctivite. Blépharite. Gonflement des yeux.
	Peu fréquent	Diplopie.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges.
	Peu fréquent	Surdité. Acouph�ens.
Affections cardiaques*	Fréquent	Tachycardie.
	Peu fréquent	Infarctus du myocarde ¹⁾ . Arythmies. Insuffisance cardiaque congestive.
	Rare	Arrêt cardiaque.
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension. Bouffées de chaleur. Hématomes.
	Peu fréquent	Anévrysme aortique. Occlusion vasculaire. Thrombophlébite.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*	Fréquent	Asthme. Dyspnée. Toux.
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire ¹⁾ . Maladie pulmonaire interstitielle. Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Pneumopathie. �panchement pleural ¹⁾ .
	Rare	Fibrose pulmonaire ¹⁾ .

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales. Nausées et vomissements.
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-œsophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren.
	Peu fréquent	Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage.
	Rare	Perforation intestinale ¹⁾ .
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques.
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie.
	Rare	Hépatite. Réactivation d'hépatite B ¹⁾ . Hépatite auto-immune ¹⁾ .
	Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique ¹⁾
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash (y compris éruption exfoliative).
	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.
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes. Cicatrice.
	Rare	Érythème polymorphe ¹⁾ . Syndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ . Angioedème ¹⁾ Vascularite cutanée ¹⁾ Réaction lichénoïde cutanée ¹⁾ .
	Fréquence indéterminée	Aggravation des symptômes de dermatomyosite ¹⁾
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques.
	Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique).
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse. Lupus érythémateux disséminé.
	Rare	Syndrome type lupus ¹⁾ .
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale. Hématurie.
	Peu fréquent	Nycturie.
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Troubles de la fonction érectile.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	Très fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection).
	Fréquent	Douleur thoracique.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		Œdème. Fièvre ¹⁾ .
	Peu fréquent	Inflammation.
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 deshydrogénase.
	Fréquence indéterminé	Augmentation du poids ²⁾
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.

** y compris les études d'extension en ouvert.

¹⁾ comprenant les données des notifications spontanées

²⁾ Le changement de poids moyen par rapport aux valeurs initiales pour l'adalimumab allait de 0,3 kg à 1,0 kg pour toutes les indications chez l'adulte, contre (moins) -0,4 kg à 0,4 kg pour le placebo, sur une période de traitement de 4 à 6 mois. Une augmentation de poids comprise entre 5 et 6 kg a également été observée au cours d'études d'extension à long terme, avec des expositions moyennes d'environ 1 à 2 ans sans groupe témoin, en particulier chez les patients atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse. Le mécanisme qui sous-tend cet effet n'est pas clair mais pourrait être associé à l'action anti-inflammatoire de l'adalimumab.

Hidrosadénite suppurée (HS)

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'HS traités par l'adalimumab de façon hebdomadaire correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab.

Uvéite

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'uvéite traités par l'adalimumab toutes les deux semaines correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions au point d'injection

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, 12,9 % des patients traités par l'adalimumab ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 7,2 % des patients recevant le placebo ou le comparateur actif. Les réactions au point d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament.

Infections

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, la fréquence des infections a été de 1,51 par patient-année dans le groupe adalimumab et de 1,46 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en des rhinopharyngites, infections de l'appareil respiratoire supérieur et sinusites. La plupart des patients ont continué l'adalimumab après la guérison de l'infection.

L'incidence des infections graves a été de 0,04 par patient-année dans le groupe adalimumab et de 0,03 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle.

Dans les études contrôlées et en ouvert avec l'adalimumab menées chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris des infections à issue fatale, ce qui s'est produit rarement) ont été rapportées dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extra-pulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmosse disséminée ou histoplasmosse extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patients-années lors des études de l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite). De plus, aucun cas de cancer n'a été observé chez 192 patients pédiatriques représentant une exposition de 498,1 patient-années lors des études avec l'adalimumab dans la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80 patients-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique. Lors d'une étude avec l'adalimumab menée chez des enfants et des adolescents atteints de rectocolite hémorragique, aucun cas de cancer n'a été observé chez 93 enfants et adolescents représentant une exposition de 65,3 patient-années. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 60 patients pédiatriques représentant une exposition de 58,4 patient-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans l'uvéïte pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec l'adalimumab d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'uvéïte, un taux (intervalle de confiance 95 %) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non-mélanomes, de 6,8 (4,4 – 10,5) pour 1 000 patient-années parmi les 5 291 patients traités par l'adalimumab, a été observé *versus* un taux de 6,3 (3,4 – 11,8) pour 1 000 patient-années parmi les 3 444 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 4,0 mois pour les patients traités par l'adalimumab et de 3,8 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95 %) de cancers de la peau non-mélanomes était de 8,8 (6,0 – 13,0) pour 1 000 patients-années pour les patients traités par l'adalimumab et de 3,2 (1,3 – 7,6) pour 1 000 patient-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,7 (1,4 – 5,4) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par l'adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance 95 %). Le taux (intervalle de confiance 95 %) de lymphomes était de 0,7 (0,2 – 2,7) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par l'adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle.

En joignant les périodes contrôlées de ces essais et les essais d'extension en ouvert terminés ou en cours avec une durée moyenne d'environ 3,3 ans incluant 6 427 patients et plus de 26 439 patients-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 8,5 pour 1 000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,6 pour 1 000 patients-années et le taux de lymphomes observé est d'environ 1,3 pour 1 000 patient-années.

En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux spontanément rapporté de cancers est approximativement de 2,7 pour 1 000 patients-années de traitement. Les taux spontanément rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,3 pour 1 000 patients-années de traitement (voir rubrique 4.4).

Au cours de la surveillance post-marketing, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par l'adalimumab (voir rubrique 4.4).

Auto-anticorps

Des recherches d'auto-anticorps répétées ont été effectuées sur des échantillons de sérum des patients des essais I-V dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces essais, les titres d'anticorps antinucléaires initialement négatifs étaient positifs à la semaine 24 chez 11,9 % des patients traités par l'adalimumab et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3441 traités par l'adalimumab dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux.

Événements hépato-biliaires

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique avec une période de contrôle de 4 à 104 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 3,7 % des patients traités par l'adalimumab et chez 1,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans et les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 6,1 % des patients traités par l'adalimumab et chez 1,3 % des patients du groupe contrôle. La plupart des élévations d'ALAT sont survenues dans le cadre d'une utilisation concomitante de méthotrexate. Aucune élévation d'ALAT $\geq 3 \times N$ n'est survenue au cours de l'essai de phase III de l'adalimumab chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 à < 4 ans.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 0,9 % des patients traités par l'adalimumab et chez 0,9 % des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique de phase III de l'adalimumab chez les enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn qui a évalué l'efficacité et le profil de sécurité de deux schémas posologiques d'entretien en fonction du poids après un traitement d'induction ajusté au poids jusqu'à 52 semaines de traitement, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 2,6 % des patients (5/192), parmi lesquels 4 étaient traités en association avec des immunosuppresseurs au début de l'étude.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab dans le psoriasis en plaques avec une période de contrôle de 12 à 24 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 1,8 % des patients traités par l'adalimumab et chez 1,8 % des patients du groupe contrôle.

Il n'a pas été observé d'élévations de l'ALAT $\geq 3 \times N$ dans l'étude de phase III de l'adalimumab chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Dans les essais cliniques contrôlés de l'adalimumab (doses initiales de 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 suivies de 40 mg chaque semaine à partir de la semaine 4), chez les patients atteints d'hydrosadénite suppurée avec une période de contrôle de 12 à 16 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 0,3 % des patients traités par l'adalimumab et 0,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais cliniques contrôlés de l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'uvéïte pour une durée allant jusqu'à 80 semaines, avec une durée médiane d'exposition de respectivement 166,5 jours et 105,0 jours pour les patients traités par l'adalimumab et les patients du groupe contrôle,

des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 2,4 % des patients traités par l'adalimumab et 2,4 % des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique contrôlé de phase III de l'adalimumab mené chez des enfants et des adolescents atteints de rectocolite hémorragique (N = 93) qui a évalué l'efficacité et le profil de sécurité d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) administrée une semaine sur deux (N = 31) et d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) administrée chaque semaine (N = 32), à la suite d'une dose d'induction ajustée en fonction du poids corporel de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 (N = 63), ou d'une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, d'un placebo à la semaine 1, et d'une dose de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 (N = 30), des élévations de l'ALAT $\geq 3 \times LSN$ sont survenues chez 1,1 % (1/93) des patients.

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALAT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et réversibles lors de la poursuite du traitement. Cependant, au cours de la surveillance post-marketing, des insuffisances hépatiques ainsi que des désordres hépatiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance hépatique, tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes, ont été rapportés chez des patients recevant de l'adalimumab.

Administration concomitante d'azathioprine/6-mercaptopurine

Lors d'études dans la maladie de Crohn chez l'adulte, une incidence plus élevée de tumeurs et d'infections graves a été observée avec l'association adalimumab et azathioprine/6-mercaptopurine comparativement à l'adalimumab utilisé seul.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucune toxicité liée à la dose n'a été observée dans les essais cliniques. La plus forte dose évaluée était constituée de doses répétées de 10 mg/kg en IV, ce qui représente 15 fois environ la dose recommandée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Code ATC : L04AB04

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

Mécanisme d'action

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire.

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1 avec une CI_{50} de 0,1-0,2 nM).

Effets pharmacodynamiques

Après traitement par l'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration de l'adalimumab est également associée à une diminution des taux sériques des métalloprotéinases matricielles (MMP-1 et MMP-3) qui permettent le remodelage tissulaire responsable de la destruction cartilagineuse. Les patients traités par l'adalimumab présentent généralement une amélioration des signes hématologiques de l'inflammation chronique.

Une diminution rapide du taux de CRP a également été observée chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'hydrosadénite suppurée après traitement par l'adalimumab. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une réduction du nombre de cellules exprimant les marqueurs de l'inflammation dans le colon y compris une réduction significative de l'expression du TNF α a été observée. Des études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont mis en évidence une cicatrisation de la muqueuse chez les patients traités par l'adalimumab.

Efficacité et sécurité cliniques

Polyarthrite rhumatoïde

L'adalimumab a fait l'objet d'études chez plus de 3000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité et le profil de sécurité de l'adalimumab ont été évalués dans cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle. Certains patients ont été traités pendant 120 mois.

L'étude I sur la PR a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un antirhumatismal de fond avait échoué et chez qui le méthotrexate à la posologie de 12,5 à 25 mg/semaine (10 mg en cas d'intolérance au méthotrexate), s'était avéré insuffisamment efficace alors que la dose de méthotrexate était restée constante de 10 à 25 mg par semaine. Ces patients ont reçu 20, 40 ou 80 mg d'adalimumab ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude II sur la PR a évalué 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un médicament antirhumatismal de fond avait échoué. Les patients ont été traités par 20 ou 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en alternance avec un placebo, ou chaque semaine pendant 26 semaines ; un placebo a été administré toutes les semaines pendant la même durée. Aucun autre médicament antirhumatismal de fond n'était autorisé.

L'étude III sur la PR a évalué 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus qui n'avaient pas présenté de réponse au méthotrexate aux doses de 12,5 à 25 mg ou qui ne toléraient pas une dose de 10 mg de méthotrexate une fois par semaine. L'étude a comporté trois groupes : le premier a reçu des injections hebdomadaires de placebo pendant 52 semaines, le deuxième a reçu 20 mg d'adalimumab toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Après la fin de la première période de 52 semaines, 457 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle l'adalimumab a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines en association au méthotrexate pendant 10 ans.

L'étude IV sur la PR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de médicament antirhumatismal de fond ou pouvaient poursuivre leur traitement rhumatologique préexistant pourvu que ce dernier soit stable depuis au moins 28 jours. Ces traitements comprenaient le méthotrexate, le leflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients

après randomisation ont reçu soit 40 mg d'adalimumab soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude V sur la PR a évalué 799 patients adultes naïfs de méthotrexate ayant une polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, récente (durée moyenne de la maladie inférieure à 9 mois). Cette étude a évalué l'efficacité de l'association adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate sur les signes et symptômes et le taux de progression des dommages structuraux dans la polyarthrite rhumatoïde, pendant 104 semaines. Après la fin de la première période de 104 semaines, 497 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle l'adalimumab a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines jusqu'à 10 ans.

Le critère de jugement principal des études I, II et III sur la PR et le critère de jugement secondaire de l'étude IV sur la PR étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24^e ou la 26^e semaine. Le critère de jugement principal dans l'étude V sur la PR était le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ACR 50 à la semaine 52. Les études III et V sur la PR avaient un critère de jugement principal supplémentaire à 52 semaines à savoir le retard de progression de la maladie (attesté par les résultats radiologiques). L'étude III sur la PR avait aussi comme critère de jugement principal les modifications de la qualité de vie.

Réponse ACR

Le pourcentage de patients sous adalimumab qui ont obtenu une réponse ACR 20, 50 ou 70 a été cohérent dans les essais I, II et III sur la PR. Le tableau 8 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

Tableau 8
Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo
(pourcentage de patients)

Réponse	Étude I*** sur la PR		Etude II*** sur la PR		Etude III*** sur la PR	
	Placebo/ MTX ^c N = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 63	Placebo N = 110	Adalimumab ^b N = 113	Placebo/ MTX ^c N = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 207
ACR 20						
6 mois	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mois	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mois	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mois	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mois	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mois	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

^a Étude I sur la PR à 24 semaines, étude II sur la PR à 26 semaines et étude III sur la PR à 24 et 52 semaines

^b 40 mg d'adalimumab administré toutes les deux semaines

^c MTX = méthotrexate

***p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

- Non applicable

Dans les études I-IV sur la PR, les composantes individuelles des critères de réponse de l'ACR (nombre d'articulations sensibles et tuméfiées, évaluation par le médecin et le patient de l'activité de la maladie et de la douleur, indice d'invalidité [HAQ] et valeurs de la CRP [mg/dl]) ont été améliorées à 24 ou 26 semaines par rapport au placebo. Dans l'étude III sur la PR, ces améliorations se sont maintenues tout au long des 52 semaines.

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude III sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez la plupart des patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 207 patients qui avaient été randomisés dans le bras adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, 114 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 5 ans. Parmi ces patients, 86 patients (75,4 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 72 patients (63,2 %) ont eu une réponse ACR 50 et 41 patients (36 %) ont eu une réponse ACR 70. Sur 207 patients, 81 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 64 patients (79,0 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 56 patients (69,1 %) ont eu une réponse ACR 50 et 43 patients (53,1 %) ont eu une réponse ACR 70.

Dans l'étude IV sur la PR, la réponse ACR 20 des patients traités par l'adalimumab en plus des soins habituels a été significativement meilleure que chez les patients recevant le placebo plus les soins habituels ($p < 0,001$).

Dans les études I-IV sur la PR, les réponses ACR 20 et 50 des patients traités par l'adalimumab ont été statistiquement significatives par rapport au placebo dès la première ou la deuxième semaine de traitement.

Dans l'étude V sur la PR chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente, naïfs de méthotrexate, un traitement associant l'adalimumab et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et l'adalimumab seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 9).

Tableau 9
Réponses ACR dans l'étude V sur la PR
(pourcentage de patients)

Réponse	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/MTX N = 268	Valeur de p ^a	Valeur de p ^b	Valeur de p ^c
ACR 20						
Semaine 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Semaine 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Semaine 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Semaine 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Semaine 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Semaine 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

^b valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Imraldi seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

^c valeur de p résulte de la monothérapie par adalimumab et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez les patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 542 patients randomisés pour recevoir l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, 170 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 154 patients (90,6 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 127 patients (74,7 %) ont eu une réponse ACR 50 et 102 patients (60,0 %) ont eu une réponse ACR 70.

À la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association adalimumab/méthotrexate étaient en rémission clinique ($DAS\ 28 < 2,6$) comparativement à 20,6 % des patients ayant reçu le méthotrexate seul et 23,4 % des patients ayant reçu l'adalimumab seul. Le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate ($p < 0,001$) et à l'adalimumab en monothérapie ($p < 0,001$) dans l'obtention d'un état d'activité basse de la

maladie pour les patients chez qui une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avait été récemment diagnostiquée. La réponse pour les deux bras de monothérapie était similaire ($p = 0,447$). Sur 342 patients initialement randomisés pour recevoir l'adalimumab seul ou l'association adalimumab/méthotrexate qui ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert, 171 patients ont terminé 10 ans de traitement par l'adalimumab. Parmi ces patients, 109 patients (63,7 %) étaient en rémission à 10 ans.

Réponse radiographique

Dans l'étude III sur la PR, dans laquelle les patients traités par l'adalimumab avaient une polyarthrite rhumatoïde d'une durée moyenne de 11 ans environ, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de modification du score total de Sharp (STS) et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. Les patients traités par l'adalimumab associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate à 6 et 12 mois (tableau 10).

Dans l'extension en ouvert de l'étude III dans la PR, le ralentissement de la progression des dommages structuraux est maintenu à 8 et 10 ans pour une partie des patients. À 8 ans, 81 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 48 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base. À 10 ans, 79 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 40 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base.

Tableau 10
Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III sur la PR

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg toutes les 2 semaines	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (intervalle de confiance 95 % ^b)	Valeur de P
Score total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4 ; 3,8)	< 0,001 ^c
Score d'érosion	1,6	0,0	1,6 (0,9 ; 2,2)	< 0,001
Score de pincement articulaire (JSN^d)	1,0	0,1	0,9 (0,3 ; 1,4)	0,002

^a méthotrexate

^b intervalle de confiance 95 % des différences de variations des scores entre méthotrexate et adalimumab

^c d'après les analyses de rang

^d JSN Joint Space Narrowing

Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de variation du score total de Sharp (voir tableau 11).

Tableau 11
Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52
dans l'étude V sur la PR

	MTX N = 257 (intervalle de confiance 95 %)	Adalimumab N = 274 (intervalle de confiance 95 %)	Adalimumab/MTX N = 268 (intervalle de confiance 95 %)	Valeur de p^a	Valeur de p^b	Valeur de p^c
Score total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Score d'érosion	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Score de pincement articulaire (JSN)	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

^b valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par l'adalimumab seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

^c valeur de p résulte de la monothérapie par l'adalimumab et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

À la suite de 52 et 104 semaines de traitement, le pourcentage de patients sans progression (variation du score total de Sharp modifié par rapport à la valeur de base $\leq 0,5$) était significativement supérieur avec le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate (respectivement 63,8 % et 61,2 %) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4 % et 33,5 %, $p < 0,001$) et l'adalimumab en monothérapie (respectivement 50,7 %, $p < 0,002$ et 44,5 %, $p < 0,001$).

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, la variation moyenne du score total de Sharp modifié à 10 ans par rapport à la valeur de base a été de 10,8 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le méthotrexate en monothérapie, 9,2 chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'adalimumab en monothérapie et 3,9 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate. Les proportions correspondantes de patients ne présentant pas de progression radiographique ont été respectivement de 31,3 %, 23,7 % et 36,7 %.

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

La qualité de vie en rapport avec la santé et la fonction physique ont été évaluées au moyen de l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Évaluation de l'état de Santé (Health Assessment Questionnaire, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal de jugement pré-spécifié à la 52^e semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/tous les schémas posologiques d'administration d'adalimumab ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6^e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/tous les schémas posologiques d'administration d'adalimumab, avec des valeurs des composantes physiques (PCS) statistiquement significatives, ainsi que des scores de douleur et de vitalité statistiquement significatifs pour la dose de 40 mg toutes les deux semaines. Dans les trois études dans lesquelles elle a été prise en compte (études I, III et IV sur la PR), on a observé une diminution statistiquement significative de la fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle de traitement pour maladie chronique (FACIT).

Dans l'étude III sur la PR, la plupart des patients ayant obtenu une amélioration des capacités fonctionnelles et ayant poursuivi le traitement ont maintenu cette amélioration jusqu'à la semaine 520 (120 mois) du traitement en ouvert. L'amélioration de la qualité de vie a été mesurée jusqu'à la semaine 156 (36 mois) et l'amélioration a été maintenue au cours de cette période.

Dans l'étude V sur la PR, l'amélioration de l'indice d'invalidité HAQ et la composante physique du SF 36 s'est montrée beaucoup plus importante ($p < 0,001$) pour l'association adalimumab/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie d'adalimumab à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les 250 patients ayant terminé l'étude d'extension en ouvert, l'amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue au cours des 10 ans de traitement.

Spondyloarthritis axiale

Spondylarthritis ankylosante (SA)

L'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines a été évalué dans deux études randomisées, en double aveugle, contre placebo, d'une durée de 24 semaines chez 393 patients, atteints de spondylarthritis ankylosante active (la valeur moyenne initiale du score d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] était de 6,3 dans tous les groupes) qui n'avaient pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. Soixante-dix-neuf (20,1 %) patients étaient traités de manière concomitante par DMARD's et 37 (9,4 %) patients par des glucocorticoïdes. La période en aveugle a été suivie d'une période en ouvert pendant laquelle les patients recevaient 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en sous-cutané pendant 28 semaines supplémentaires. Les sujets ($n = 215$, 54,7 %) qui n'étaient pas répondeurs à l'ASAS 20 aux semaines 12, 16 ou 20 ont été traités prématurément en ouvert par 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en sous-cutané, et ont été ultérieurement considérés comme non-répondeurs dans les analyses statistiques de la phase en double aveugle.

Dans l'étude la plus importante (I) sur la SA comprenant 315 patients, les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de spondylarthritis ankylosante avec l'adalimumab comparé au placebo. La première réponse significative a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue pendant 24 semaines (tableau 12).

Tableau 12
Réponses d'efficacité de l'étude SA contrôlée contre placebo – Étude I
Réduction des signes et symptômes

Réponse	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS ^a 20		
Semaine 2	16 %	42 % ***
Semaine 12	21 %	58 % ***
Semaine 24	19 %	51 % ***
ASAS 50		
Semaine 2	3 %	16 % ***
Semaine 12	10 %	38 % ***
Semaine 24	11 %	35 % ***
ASAS 70		
Semaine 2	0 %	7 % **
Semaine 12	5 %	23 % ***
Semaine 24	8 %	24 % ***
BASDAI ^b 50		
Semaine 2	4 %	20 % ***
Semaine 12	16 %	45 % ***
Semaine 24	15 %	42 % ***

***, ** Statistiquement significatif à $p < 0,001$, $< 0,01$ pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab et le placebo aux semaines 2, 12 et 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Les patients traités par l'adalimumab avaient une amélioration significativement plus importante à la semaine 12 qui se maintenait jusqu'à la semaine 24 à la fois pour le SF36 et pour l'Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Des résultats tendant à être comparables (pas tous statistiquement significatifs) ont été observés dans une étude sur la SA moins importante, randomisée, en double aveugle, contre placebo (II) de 82 patients adultes atteints d'une spondylarthrite ankylosante active.

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

La tolérance et l'efficacité d'adalimumab ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo menées chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA). L'étude nr-axSpA I a évalué des patients atteints de nr-axSpA active. L'étude nr-axSpA II était une étude d'arrêt du traitement chez des patients atteints de nr-axSpA active ayant obtenu une rémission au cours d'un traitement en ouvert par adalimumab.

Étude nr-axSpA I

Dans l'étude nr-axSpA I, l'adalimumab administré à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines a été évalué dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo d'une durée de 12 semaines menée chez 185 patients atteints de nr-axSpA active (le score initial moyen d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] était de 6,4 chez les patients traités par l'adalimumab et de 6,5 chez les patients du groupe placebo) qui avaient présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins 1 AINS ou une contre-indication aux AINS.

À l'inclusion dans l'étude, 33 patients (18 %) étaient traités de façon concomitante par des DMARD's et 146 patients (79 %) par des AINS. La période en double aveugle a été suivie d'une période en ouvert au cours de laquelle les patients ont reçu l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines par voie sous-cutanée pendant 144 semaines supplémentaires. Les résultats à la semaine 12 ont montré une

amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de nr-axSpA active chez les patients traités par l'adalimumab comparativement au placebo (Tableau 13).

Tableau 13
Réponse d'efficacité dans l'étude nr-axSpA contrôlée contre placebo

Double aveugle Réponse à la semaine 12	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 % ***
ASAS 20	31 %	52 % **
ASAS 5/6	6 %	31 % ***
ASAS rémission partielle	5 %	16 % *
BASDAI ^b 50	15 %	35 % **
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS maladie inactive	4 %	24 % ***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h IRM des articulations sacro-iliaques ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC IRM du rachis ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Assessments in Spondyloarthritis International Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Variation moyenne par rapport à la valeur initiale

^e n = 91 placebo et n = 87 adalimumab

^f Protéine C-réactive ultrasensible (mg/l)

^g n = 73 placebo et n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo et adalimumab

^j n = 82 placebo et n = 85 adalimumab

***, **, * Résultat statistiquement significatif à p < 0,001, < 0,01 et < 0,05 respectivement pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab et le placebo.

Dans l'étude d'extension en ouvert, l'amélioration des signes et symptômes s'est maintenue avec le traitement par l'adalimumab jusqu'à la semaine 156.

Inhibition de l'inflammation

Une amélioration significative des signes d'inflammation telle que mesurée par les taux de hs-CRP et l'IRM des articulations sacro-iliaques et du rachis s'est maintenue chez les patients traités par l'adalimumab jusqu'à la semaine 156 et la semaine 104, respectivement.

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

La qualité de vie liée à la santé et la fonction physique ont été évaluées à l'aide des questionnaires HAQ-S et SF-36. Les patients traités par l'adalimumab ont présenté une amélioration significativement supérieure du score HAQ-S total et du score de la composante physique (PCS) du questionnaire SF-36 de l'inclusion à la semaine 12 par rapport au placebo. Une amélioration de la qualité de vie liée à la santé et la fonction physique s'est maintenue au cours de l'étude d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 156.

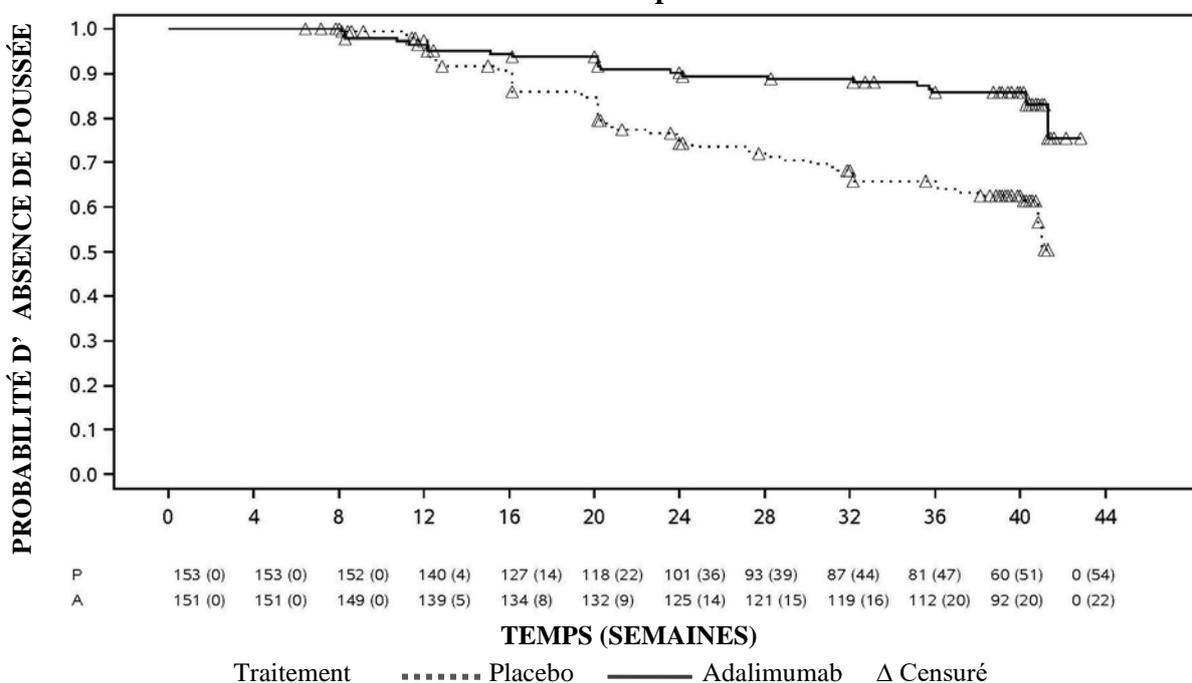
Étude nr-axSpA II

673 patients atteints de nr-axSpA active (le score initial moyen d'activité de la maladie [BASDAI] était de 7,0) qui avaient présenté une réponse insuffisante à ≥ 2 AINS ou une intolérance ou une contre-indication aux AINS ont été inclus dans la période en ouvert de l'étude nr-axSpA II au cours de laquelle ils ont reçu adalimumab 40 mg toutes les deux semaines pendant 28 semaines. Ces patients

présentaient également des signes objectifs d'inflammation à l'IRM des articulations sacro-iliaques ou du rachis ou un taux élevé de hs-CRP. Les patients ayant obtenu une rémission prolongée pendant au moins 12 semaines (N = 305) (ASDAS < 1,3 aux semaines 16, 20, 24 et 28) au cours de la période en ouvert ont ensuite été randomisés soit pour poursuivre le traitement par adalimumab 40 mg toutes les deux semaines (N = 152) soit pour recevoir un placebo (N = 153) pendant 40 semaines supplémentaires dans le cadre d'une période en double aveugle, contrôlée contre placebo (durée totale de l'étude : 68 semaines). Les patients présentant une poussée de la maladie au cours de la période en double aveugle étaient autorisés à recevoir un traitement de secours par adalimumab 40 mg toutes les deux semaines pendant au moins 12 semaines.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de patients sans poussée à la semaine 68 de l'étude. Une poussée était définie comme un score ASDAS $\geq 2,1$ lors de deux visites consécutives séparées de quatre semaines. Une proportion plus importante de patients sous adalimumab n'a pas présenté de poussée de la maladie au cours de la période en double aveugle *versus* placebo (70,4 % *versus* 47,1 %, $p < 0,001$) (figure 1).

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant le délai jusqu'à une poussée de la maladie dans l'étude nr-axSpA II



Remarque : P = Placebo (nombre de patients à risque (nombre de poussées)) ; A = adalimumab (nombre de patients à risque (nombre de poussées)).

Parmi les 68 patients avec des poussées dans le groupe qui a arrêté le traitement, 65 ont reçu 12 semaines de traitement de secours par adalimumab, parmi lesquels 37 (56,9 %) ont de nouveau obtenu une rémission (ASDAS < 1,3) 12 semaines après avoir repris le traitement en ouvert.

À la semaine 68, les patients recevant un traitement continu par adalimumab ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de la nr-axSpA active *versus* les patients qui ont arrêté le traitement pendant la période en double aveugle de l'étude (tableau 14).

Tableau 14
Réponse d'efficacité dans la période contrôlée contre placebo de l'étude nr-axSpA II

Double aveugle réponse à la semaine 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a rémission partielle	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c maladie inactive	33,3 %	57,2 %***
Poussée partielle ^d	64,1 %	40,8 %***

^a *Assessment of SpondyloArthritis International Society*

^b L'inclusion est définie comme l'inclusion dans la période en ouvert lorsque les patients ont une maladie active.

^c *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

^d Une poussée partielle est définie comme un score ASDAS $\geq 1,3$ mais $< 2,1$ lors de 2 visites consécutives.

***, ** Résultat statistiquement significatif à $p < 0,001$ et $< 0,01$ respectivement pour toutes les comparaisons entre adalimumab et le placebo.

Rhumatisme psoriasique

L'adalimumab, 40 mg toutes les deux semaines, a été étudié chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique modérément à sévèrement actif dans deux études contrôlées contre placebo, les études I et II sur le RPs. Dans l'étude I sur le RPs d'une durée de 24 semaines, on a traité 313 patients adultes qui avaient une réponse inadéquate à un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien, et parmi lesquels environ 50 % prenaient du méthotrexate. Dans l'étude II sur le RPs d'une durée de 12 semaines, 100 patients qui présentaient une réponse inadéquate à un traitement de fond, ont été traités. À la fin des 2 études, 383 patients ont été recrutés dans une étude d'extension en ouvert, au cours de laquelle ils ont reçu 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux.

En raison du petit nombre de patients étudiés, les preuves de l'efficacité de l'adalimumab, chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique à type de spondylarthrite ankylosante, sont insuffisantes.

Tableau 15
Réponse ACR des études contrôlées contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)

Réponse	Étude I sur le RPs		Étude II sur le RPs	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Semaine 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Semaine 24	15 %	57 %***	-	-
ACR 50				
Semaine 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Semaine 24	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
Semaine 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Semaine 24	1 %	23 %***	-	-

*** $p < 0,001$ pour toutes comparaisons entre l'adalimumab et le placebo

* $p < 0,05$ pour toutes comparaisons entre l'adalimumab et le placebo

- non applicable

Les réponses ACR dans l'étude I sur le RPs étaient identiques avec ou sans traitement concomitant par le méthotrexate.

Les réponses ACR se sont maintenues jusqu'à 136 semaines au cours de l'étude d'extension en ouvert.

Les modifications radiographiques ont été évaluées lors des études du rhumatisme psoriasique. Des images radiographiques des mains, des poignets et des pieds ont été obtenues au début de l'étude puis au cours de la semaine 24 de la phase en double insu, au cours de laquelle les patients étaient sous adalimumab ou sous placebo, et de la semaine 48, lorsque tous les patients recevaient l'adalimumab en ouvert. Un score total de Sharp modifié (modified Total Sharp Score, mTSS), incluant les articulations inter-phalangiennes distales (c'est-à-dire une mesure différente par rapport au TSS utilisé dans les études de la polyarthrite rhumatoïde) a été utilisé.

Comparativement au placebo, l'adalimumab a ralenti la vitesse de progression des atteintes articulaires périphériques, mesurée par les modifications du mTSS (moyenne \pm ET) $0,8 \pm 2,5$ dans le groupe placebo (à la semaine 24) contre $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) dans le groupe adalimumab (à la semaine 48).

Chez 84 % des 102 patients traités par l'adalimumab et ne présentant pas de progression radiographique entre le début de l'étude et la semaine 48, cette absence de progression radiographique s'est poursuivie jusqu'au terme des 144 semaines de traitement.

Comparativement au placebo, les patients sous adalimumab ont montré une amélioration statistiquement significative des capacités fonctionnelles évaluées par le HAQ et la Short Form Health Survey (SF 36) au bout de 24 semaines. Cette amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue jusqu'à la semaine 136 de l'étude d'extension en ouvert.

Psoriasis

L'efficacité et la tolérance de l'adalimumab ont été étudiées lors d'études randomisées menées en double aveugle chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques (intéressant ≥ 10 % de la surface corporelle, avec un indice de sévérité PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 ou ≥ 10) qui étaient candidats à un traitement systémique ou une photothérapie. Au total, 73 % des patients recrutés dans les études I et II sur le psoriasis avaient déjà reçu un traitement systémique ou une photothérapie. L'efficacité et la tolérance de l'adalimumab ont également été étudiées chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds qui étaient candidats à un traitement systémique dans une étude randomisée en double aveugle (étude III sur le psoriasis).

L'étude I sur le psoriasis (REVEAL) a porté sur 1 212 patients pendant trois périodes de traitement. Durant la période A, les patients recevaient un placebo ou l'adalimumab à la dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg une semaine sur deux à partir d'une semaine après la dose initiale. Au bout de 16 semaines de traitement, les patients ayant obtenu au minimum une réponse PASI 75 (amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport aux valeurs initiales), entraient dans la période B et recevaient 40 mg d'adalimumab en ouvert une semaine sur deux. Les patients dont la réponse restait \geq PASI 75 à la semaine 33 et qui avaient été initialement randomisés pour recevoir le traitement actif pendant la période A, ont à nouveau été randomisés pendant la période C pour recevoir 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ou un placebo pendant 19 semaines supplémentaires. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 18,9 et le score PGA (Physician's Global Assessment, évaluation initiale globale du médecin) était compris entre « modéré » (53 % des sujets inclus) et « sévère » (41 %), voire « très sévère » (6 %).

L'étude II sur le psoriasis (CHAMPION) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab à celles du méthotrexate et d'un placebo chez 271 patients. Les patients ont reçu un placebo, une dose initiale de MTX à 7,5 mg, augmentée ensuite jusqu'à la semaine 12, la dose maximale étant de 25 mg, ou bien une dose initiale de 80 mg d'adalimumab suivie de 40 mg une semaine sur deux (en commençant une semaine après la semaine initiale) pendant 16 semaines. On ne dispose d'aucune donnée concernant la comparaison entre l'adalimumab et le MTX au-delà de 16 semaines de traitement. Chez les patients sous MTX ayant atteint une réponse \geq PASI 50 à la semaine 8 et/ou 12, la posologie n'était pas augmentée davantage. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 19,7 et le score PGA initial allait de « léger » (< 1 %) à « modéré » (48 %), « sévère » (46 %) et « très sévère » (6 %).

Les patients ayant participé aux études de phase 2 et de phase 3 dans le psoriasis étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en ouvert, dans laquelle l'adalimumab était administré pendant au moins 108 semaines supplémentaires.

Un des principaux critères d'évaluation des études I et II sur le psoriasis était le pourcentage de patients ayant atteint une réponse PASI 75 entre l'inclusion et la semaine 16 (voir Tableaux 16 et 17).

Tableau 16
Étude I sur le psoriasis (REVEAL) - résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg 1 sem/2 N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA : clair/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Le pourcentage de patients atteignant une réponse PASI 75 a été calculé comme un taux ajusté en fonction du centre d'étude

^b $p < 0,001$, adalimumab vs placebo

Tableau 17
Étude II sur le psoriasis (CHAMPION)
résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg 1 sem/2 N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: clair/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab vs placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab vs méthotrexate

^c $p < 0,01$ adalimumab vs placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab vs méthotrexate

Dans l'étude I sur le psoriasis, 28 % des patients ayant présenté une réponse PASI 75 et randomisés à nouveau pour recevoir le placebo à la semaine 33 et 5 % de ceux poursuivant le traitement par l'adalimumab ($p < 0,001$), ont présenté « une diminution de la réponse appropriée » (score PASI entre la semaine 33 et la semaine 52 (incluse) se traduisant par une réponse $< \text{PASI } 50$ par rapport à l'inclusion, avec un minimum d'augmentation de 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33). Parmi les patients présentant une diminution de la réponse appropriée après la re-randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l'étude d'extension ouverte, 38 % (25/66) et 55 % (36/66) ont retrouvé une réponse PASI 75 au bout de respectivement 12 et 24 semaines.

Un total de 233 patients répondeurs PASI 75 à la semaine 16 et à la semaine 33 ont reçu un traitement en continu par l'adalimumab pendant 52 semaines dans l'étude I et ont poursuivi le traitement par l'adalimumab dans l'étude d'extension en ouvert. Le taux de réponse PASI 75 et PGA clair ou minimal chez ces patients étaient respectivement de 74,7 % et 59,0 %, après 108 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (total de 160 semaines). Dans une analyse où tous les patients sortis d'essai pour effets indésirables ou pour manque d'efficacité ou pour lesquels la dose a été augmentée, ont été considérés comme non-répondeurs, le taux de réponse PASI 75 et PGA clair ou minimal chez ces patients étaient respectivement de 69,6 % et 55,7 %, après 108 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (total de 160 semaines).

Un total de 347 patients répondeurs stables ont participé à une évaluation d'interruption de traitement et de retraitement dans une étude d'extension en ouvert. Durant la période d'interruption de traitement, les symptômes du psoriasis sont réapparus au cours du temps avec un délai médian de rechute (régression vers un PGA « modéré » ou plus sévère) d'environ 5 mois. Aucun patient n'a présenté de rebond durant la phase d'interruption de traitement. 76,5 % (218/285) des patients qui sont entrés dans la période de retraitement ont eu une réponse PGA « clair » ou « minimal » après 16 semaines de retraitement, indépendamment du fait qu'ils aient rechuté ou non durant l'interruption de traitement (69,1 % [123/178] pour les patients qui ont rechuté durant la période d'interruption et 88,8 % [95/107] pour les patients qui n'ont pas rechuté durant la période d'interruption). Un profil de tolérance similaire a été observé durant le retraitement et avant l'interruption de traitement.

L'index dermatologique de qualité de vie DLQI (Dermatology Life Quality Index) a mis en évidence des améliorations significatives à la semaine 16 par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo (études I et II) et au MTX (étude II). Dans l'étude I, les améliorations des scores résumés des composantes physiques et psychologiques du SF-36 étaient également significatives par rapport au placebo.

Dans une étude d'extension en ouvert chez les patients ayant dû augmenter les doses (de 40 mg une semaine sur deux à 40 mg toutes les semaines) en raison d'une réponse PASI inférieure à 50 %, 26,4 % (92/349) et 37,8 % (132/349) des patients ont atteint une réponse PASI 75 à la semaine 12 et à la semaine 24, respectivement.

L'étude III dans le psoriasis (REACH) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab *versus* placebo chez 72 patients présentant un psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab suivi par 40 mg toutes les 2 semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. À la semaine 16, une proportion statistiquement significative plus importante de patients ayant reçu l'adalimumab ont atteint un PGA « clair » ou « pratiquement clair » pour les mains et/ou les pieds par rapport à ceux qui ont reçu le placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, respectivement [$p = 0,014$]).

L'étude IV dans le psoriasis a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab *versus* placebo chez 217 patients adultes atteints de psoriasis unguéal modéré à sévère. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab, suivie par 40 mg toutes les deux semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou un placebo pendant 26 semaines suivi d'un traitement par adalimumab en ouvert pendant 26 semaines supplémentaires. L'évaluation du psoriasis unguéal a été faite sur la base de l'indice modifié de sévérité du psoriasis unguéal (mNAPSI, *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), de l'évaluation globale par le médecin de la sévérité du psoriasis des ongles des mains (PGA-F, *31 Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) et de l'indice de sévérité du psoriasis unguéal (NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*) (voir Tableau 18). L'adalimumab a démontré un bénéfice dans le traitement des patients atteints de psoriasis unguéal présentant différents degrés d'atteinte cutanée (Surface Corporelle Atteinte $SCA \geq 10\%$ (60 % des patients) et $SCA < 10\%$ et $\geq 5\%$ (40 % des patients)).

Tableau 18
Étude IV sur le psoriasis. Résultats d'efficacité à 16, 26 et 52 semaines

Critères	Semaine 16 contrôlée <i>versus</i> placebo		Semaine 26 contrôlée <i>versus</i> placebo		Semaine 52 en ouvert
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 109	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F clear/minimal et ≥ 2-grade d'amélioration (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Pourcentage de variation du NAPSI des ongles des mains total (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumab *vs* placebo

Les patients traités par l'adalimumab ont montré des améliorations statistiquement significatives du DLQI à la semaine 26 par rapport au groupe placebo.

Hidrosadénite suppurée

La sécurité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées au cours d'études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo et d'une étude d'extension en ouvert chez des patients adultes atteints d'hidrosadénite suppurée (HS) modérée à sévère ayant présenté une intolérance, une contre-indication ou une réponse insuffisante à un traitement antibiotique systémique de 3 mois minimum. Les patients des études HS-I et HS-II présentaient une maladie de stade II ou III selon la classification de Hurley, avec au moins 3 abcès ou nodules inflammatoires.

L'étude HS-I (PIONEER I) a évalué 307 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou l'adalimumab à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. L'utilisation concomitante d'antibiotiques n'était pas autorisée au cours de l'étude. Après 12 semaines de traitement, les patients traités par l'adalimumab au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l'un des 3 groupes de traitement (adalimumab 40 mg toutes les semaines, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe adalimumab 40 mg toutes les semaines de la période B.

L'étude HS-II (PIONEER II) a évalué 326 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou l'adalimumab à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. 19,3 % des patients ont poursuivi pendant la durée de l'étude le traitement antibiotique oral qu'ils avaient à l'inclusion. Après 12 semaines de traitement, les patients traités par l'adalimumab au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l'un des 3 groupes de traitement (adalimumab 40 mg toutes les semaines, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe placebo de la période B.

Les patients des études HS-I et HS-II étaient éligibles à l'inclusion dans une étude d'extension en ouvert au cours de laquelle l'adalimumab 40 mg était administré toutes les semaines. L'exposition moyenne dans toute la population sous adalimumab était de 762 jours. Tout au long des 3 études, les patients ont utilisé quotidiennement un antiseptique local sur leurs lésions.

Réponse clinique

La réduction des lésions inflammatoires et la prévention de l'aggravation des abcès et des fistules drainantes ont été évaluées à l'aide du score de réponse clinique dans l'hydrosadénite suppurée (HiSCR : réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès ni du nombre de fistules drainantes par rapport aux valeurs à l'inclusion). La réduction de la douleur cutanée liée à l'HS a été évaluée à l'aide d'une échelle numérique chez les patients de l'étude qui présentaient à l'inclusion un score initial supérieur ou égal à 3 sur une échelle de 11 points.

À la semaine 12, il y a eu significativement plus de répondeurs HiSCR dans le groupe adalimumab comparativement au groupe placebo. À la semaine 12 de l'étude HS-II, un pourcentage significativement plus élevé de patients a obtenu une réduction cliniquement significative de la douleur liée à l'HS (voir tableau 19). Les patients traités par l'adalimumab présentaient une réduction significative du risque de poussée de la maladie au cours des 12 premières semaines de traitement.

Tableau 19
Résultats d'efficacité à 12 semaines, études HS-I et HS-II

	Etude HS-I		Etude HS-II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg par semaine	Placebo	Adalimumab 40 mg par semaine
HiSCR^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
Réduction ≥ 30 % de la douleur cutanée^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, adalimumab *versus* placebo

^aChez tous les patients randomisés

^bChez les patients présentant un score de la douleur cutanée à l'inclusion ≥ 3 , sur la base d'une échelle numérique de 0-10, avec 0 = aucune douleur cutanée et 10 = pire douleur cutanée imaginable

Le traitement par l'adalimumab 40 mg toutes les semaines a réduit significativement le risque d'aggravation des abcès et fistules drainantes. Au cours des 12 premières semaines des études HS-I et HS-II, environ deux fois plus de patients du groupe placebo ont présenté une aggravation des abcès (23,0 % versus 11,4 %, respectivement) et des fistules drainantes (30,0 % versus 13,9 %, respectivement), comparativement aux groupes adalimumab.

Versus placebo, des améliorations plus importantes entre l'inclusion et la semaine 12 ont été observées en termes de qualité de vie liée à la santé spécifique à la peau mesurée par l'indice de qualité de vie dermatologique (DLQI ; études HS-I et HS-II), de satisfaction globale du patient par rapport à son traitement médicamenteux mesurée par le questionnaire de satisfaction relative au traitement médicamenteux (TSQM ; études HS-I et HS-II), et de santé physique mesurée par la composante physique du score SF-36 (étude HS-I).

Chez les patients présentant au moins une réponse partielle à la semaine 12, traités par l'adalimumab 40 mg administré toutes les semaines, le taux de réponse clinique HiSCR à la semaine 36 était plus élevé chez les patients recevant l'adalimumab toutes les semaines par rapport aux patients chez lesquels la fréquence d'administration était réduite à toutes les deux semaines ou chez lesquels le traitement était interrompu (voir tableau 20).

Tableau 20

Pourcentage de patients^a répondeurs HiSCR^b aux semaines 24 et 36 après re-randomisation des traitements à la semaine 12, patients issus du groupe sous adalimumab toutes les semaines

	Placebo (arrêt du traitement) N = 73	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 70	Adalimumab 40 mg par semaine N = 70
Semaine 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Semaine 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Patients ayant présenté au moins une réponse partielle au traitement par adalimumab 40 mg par semaine après 12 semaines

^b Les patients répondant aux critères spécifiés dans le protocole en termes de perte de réponse ou d'absence d'amélioration devaient sortir de l'étude et étaient comptabilisés comme non-répondeurs

Parmi les patients présentant au moins une réponse partielle à la semaine 12 et traités en continu par l'adalimumab toutes les semaines, le taux de répondeurs HiSCR était de 68,3 % à la semaine 48 et de 65,1 % à la semaine 96. Le traitement à long terme par adalimumab 40 mg une fois par semaine pendant 96 semaines n'a pas révélé de nouveaux signaux de sécurité.

Parmi les patients dont le traitement par l'adalimumab a été interrompu à la semaine 12 dans les études HS-I et HS-II, le taux de répondeurs HiSCR 12 semaines après la ré-introduction de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines était revenu à des valeurs similaires à celles observées avant l'interruption du traitement (56,0 %).

Maladie de Crohn

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées chez plus de 1 500 patients ayant une maladie de Crohn modérée à sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn [Crohn's Disease Activity Index (CDAI)] ≥ 220 et ≤ 450) dans des études randomisées, en double aveugle, *versus* placebo. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 80 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

L'induction d'une rémission clinique (définie par un indice CDAI < 150) a été évaluée dans deux études, l'étude I sur la MC (CLASSIC I) et l'étude II sur la MC (GAIN). Dans l'étude I sur la MC, 299 patients non précédemment traités par un anti-TNF ont été randomisés vers l'un des quatre groupes de traitement de l'étude ; placebo aux semaines 0 et 2, 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2, et 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2. Dans l'étude II sur la MC, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 soit un placebo aux semaines 0 et 2. Les non-répondeurs primaires ont été exclus des études et ces patients n'ont par conséquent pas fait l'objet d'autres évaluations.

Le maintien de la rémission clinique a été évalué dans l'étude III sur la MC (CHARM). Dans l'étude III sur la MC, 854 patients ont reçu en ouvert 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. À la semaine 4, les patients ont été randomisés pour recevoir 40 mg toutes les deux semaines ou 40 mg toutes les semaines soit un placebo pour une durée totale de 56 semaines. Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI ≥ 70) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément de ceux n'ayant pas présenté de réponse clinique à la semaine 4. La diminution progressive des corticoïdes était autorisée après la semaine 8.

Les taux d'induction d'une rémission et de réponse enregistrés dans les études I et II sur la MC sont présentés dans le tableau 21.

Tableau 21
Induction d'une rémission clinique et d'une réponse
(pourcentage de patients)

	Étude I sur la MC : patients naïfs d'infliximab			Étude II sur la MC : patients précédemment traités par l'infliximab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Semaine 4					
Rémission clinique	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Réponse clinique (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Toutes les valeurs de *p* correspondent à des comparaisons appariées des pourcentages pour adalimumab *versus* placebo

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Des taux de rémission similaires ont été observés pour les schémas d'induction 160/80 mg et 80/40 mg à la semaine 8 et les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe 160/80 mg.

Dans l'étude III sur la MC, 58 % (499/854) des patients présentaient une réponse clinique à la semaine 4 et ont été évalués dans l'analyse principale. Parmi les patients présentant une réponse clinique à la semaine 4, 48 % avaient été préalablement exposés à un autre traitement anti-TNF. Les taux de maintien de la rémission et de réponse sont présentés dans le tableau 22. Les résultats de rémission clinique sont restés relativement constants, indépendamment de l'exposition antérieure éventuelle à un anti-TNF.

Les hospitalisations et les interventions chirurgicales liées à la maladie ont été réduites de manière statistiquement significative avec l'adalimumab comparé au placebo à la semaine 56.

Tableau 22
Maintien de la rémission clinique et de la réponse
(pourcentage de patients)

	Placebo	40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines	40 mg d'adalimumab toutes les semaines
Semaine 26	N = 170	N = 172	N = 157
Rémission clinique	17 %	40 %*	47 %*
Réponse clinique (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patients en rémission sans corticoïdes depuis > = 90 jours ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Semaine 56	N = 170	N = 172	N = 157
Rémission clinique	12 %	36 %*	41 %*
Réponse clinique (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patients en rémission sans corticoïdes depuis > = 90 jours ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 pour adalimumab *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

** p < 0,02 pour adalimumab *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43 % des patients recevant un traitement d'entretien par l'adalimumab ont répondu à la semaine 12 contre 30 % des patients recevant le placebo en traitement d'entretien. Ces résultats suggèrent que certains patients n'ayant pas répondu à la semaine 4 bénéficient de la poursuite du traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines n'est pas significativement associée à plus de réponses (voir rubrique 4.2).

117/276 patients de l'étude I sur la MC et 272/777 patients des études II et III sur la MC ont été suivis pendant au moins 3 ans de traitement en ouvert par l'adalimumab. 88 et 189 patients, respectivement, sont restés en rémission clinique. La réponse clinique (CR-100) a été maintenue chez 102 et 233 patients, respectivement.

Qualité de vie

Dans les études I et II sur la MC, une amélioration statistiquement significative du score total du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ) spécifique de la maladie a été obtenue à la semaine 4 chez les patients traités par l'adalimumab 80/40 mg et 160/80 mg *versus* placebo et également aux semaines 26 et 56 dans l'étude III sur la MC ainsi que dans tous les groupes traités par l'adalimumab *versus* placebo.

Rectocolite hémorragique

La tolérance et l'efficacité de doses multiples d'adalimumab ont été évaluées chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score endoscopique de 2 à 3) dans des études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo.

Dans l'étude I sur la RCH, 390 patients naïfs d'anti-TNF ont été randomisés pour recevoir soit un placebo aux semaines 0 et 2, soit 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2, soit 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivis de 40 mg à la semaine 2. Après la semaine 2, les patients des deux groupes adalimumab ont reçu 40 mg toutes les 2 semaines. La rémission clinique (définie par un score Mayo ≤ 2 sans aucun sous-score > 1) a été évaluée à la semaine 8.

Dans l'étude II sur la RCH, 248 patients ont reçu 160 mg d'adalimumab à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 puis 40 mg toutes les 2 semaines et 246 patients ont reçu un placebo. Les résultats cliniques ont été évalués en termes d'induction d'une rémission à la semaine 8 et de maintien de la rémission à la semaine 52.

Les taux de rémission clinique *versus* placebo à la semaine 8 ont été significativement plus importants chez les patients ayant reçu un traitement d'induction par 160/80 mg d'adalimumab dans l'étude I sur la RCH (respectivement 18 % *versus* 9 %, $p = 0,031$) et dans l'étude II sur la RCH (respectivement 17 % *versus* 9 %, $p = 0,019$). Dans l'étude II sur la RCH, parmi les patients traités par l'adalimumab qui étaient en rémission à la semaine 8, 21/41 (51 %) étaient en rémission à la semaine 52.

Les résultats de l'ensemble de la population de l'étude II sur la RCH sont présentés dans le tableau 23.

Tableau 23
Réponse, rémission et cicatrisation de la muqueuse dans l'étude II sur la RCH
(Pourcentage de patients)

	Placebo	40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines
Semaine 52	N = 246	N = 248
Réponse clinique	18 %	30 %*
Rémission clinique	9 %	17 %*
Cicatrisation de la muqueuse	15 %	25 %*
Rémission sans corticoïdes depuis \geq 90 jours ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Semaines 8 et 52		
Réponse maintenue	12 %	24 %**
Rémission maintenue	4 %	8 %*
Cicatrisation de la muqueuse maintenue	11 %	19 %*

Une rémission clinique est définie par un score Mayo ≤ 2 sans aucun sous-score > 1 ;

La réponse clinique est une diminution du score Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 % par rapport à la valeur de base associée à une diminution du sous-score de saignement rectal [SSR] ≥ 1 ou une valeur absolue du SSR de 0 ou 1 ;

* $p < 0,05$ pour adalimumab *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

** $p < 0,001$ pour adalimumab *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Parmi les patients ayant une réponse clinique à la 8^e semaine, 47 % étaient en réponse clinique, 29 % étaient en rémission clinique, 41 % avaient une cicatrisation de la muqueuse et 20 % étaient en rémission sans corticoïdes depuis plus de 90 jours à la semaine 52.

Environ 40 % des patients de l'étude II sur la RCH étaient en échec à un traitement anti-TNF antérieur par l'infliximab. L'efficacité de l'adalimumab chez ces patients était moindre *versus* celle chez les patients naïfs d'anti-TNF. Parmi les patients en échec à un traitement anti-TNF antérieur, une rémission a été obtenue à la semaine 52 chez 3 % des patients sous placebo et 10 % des patients sous adalimumab.

Les patients des études I et II sur la RCH avaient la possibilité d'être inclus dans l'étude d'extension à long terme en ouvert (étude III sur la RCH). Après 3 ans de traitement par l'adalimumab, 75 % (301/402) continuaient à être en rémission clinique selon le score Mayo partiel.

Taux d'hospitalisation

Pendant les 52 semaines des études I et II dans la RCH, des taux plus faibles d'hospitalisation toutes causes confondues et d'hospitalisation liée à la RCH ont été observés dans le bras traité par l'adalimumab comparé au bras placebo. Le nombre d'hospitalisations toutes causes confondues dans le groupe traité par l'adalimumab était de 0,18 par patient-année versus 0,26 par patient-année dans le groupe placebo et le nombre correspondant d'hospitalisations liées à la RCH était de 0,12 par patient-année versus 0,22 par patient-année.

Qualité de vie

Dans l'étude II sur la RCH, le traitement par l'adalimumab entraînait des améliorations du score du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ).

Uvéite

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées chez des patients adultes atteints d'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de panuvéite, à l'exclusion des patients présentant une uvéite antérieure isolée, dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (UV I et II). Les patients recevaient un placebo ou l'adalimumab à la dose initiale de 80 mg puis de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'administration concomitante d'un immunosuppresseur non biologique à dose stable était autorisée.

L'étude UV I a évalué 217 patients présentant une uvéite active malgré un traitement par corticoïdes (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 60 mg/jour). Au moment de l'inclusion dans l'étude, tous les patients ont reçu une dose de 60 mg/jour de prednisone pendant deux semaines, progressivement réduite selon un schéma standardisé jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 15.

L'étude UV II a évalué 226 patients présentant une uvéite inactive nécessitant une corticothérapie chronique (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 35 mg/jour) au moment de l'inclusion dans l'étude pour contrôler leur maladie. La dose de corticoïdes était progressivement réduite selon un schéma standardisé jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 19.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était le « délai de survenue de la rechute ». La rechute était définie par un critère composite basé sur la présence de lésions vasculaires rétiniennes et/ou chorioretiniennes inflammatoires, le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, l'inflammation vitréenne et la meilleure acuité visuelle corrigée.

Les patients ayant terminé les études UV I et UV II étaient éligible pour participer à une étude d'extension à long terme non contrôlée d'une durée initialement prévue de 78 semaines. Les patients ont été autorisés à continuer à prendre le médicament de l'étude au-delà de la semaine 78 jusqu'à ce qu'ils aient accès à l'adalimumab.

Réponse clinique

Les résultats des deux études ont mis en évidence une réduction statistiquement significative du risque de rechute chez les patients traités par l'adalimumab comparativement aux patients recevant le placebo (voir tableau 24). Les deux études ont montré un effet précoce et durable sur le taux de rechute sous adalimumab comparativement au placebo (voir figure 2).

Tableau 24
Délai de survenue de la rechute dans les études UV I et UV II

Analyse traitement	N	Rechute N (%)	Délai médian de survenue de la rechute (mois)	HR ^a	IC à 95 % pour le HR ^a	Valeur de p ^b
Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 6 dans l'étude UV I						
Analyse principale (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 ; 0,70	< 0,001
Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 2 dans l'étude UV II						
Analyse principale (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39 ; 0,84	0,004

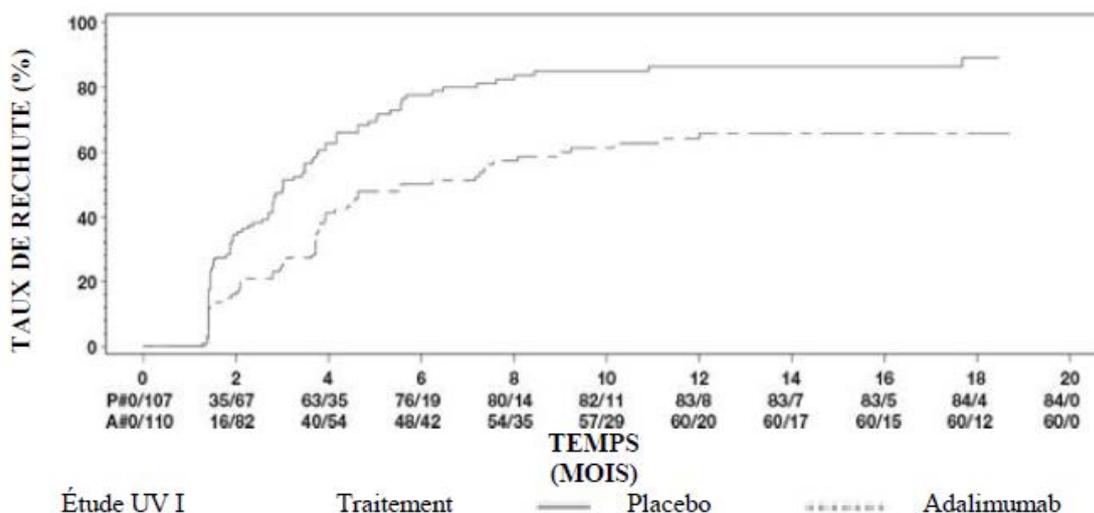
Remarque : la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

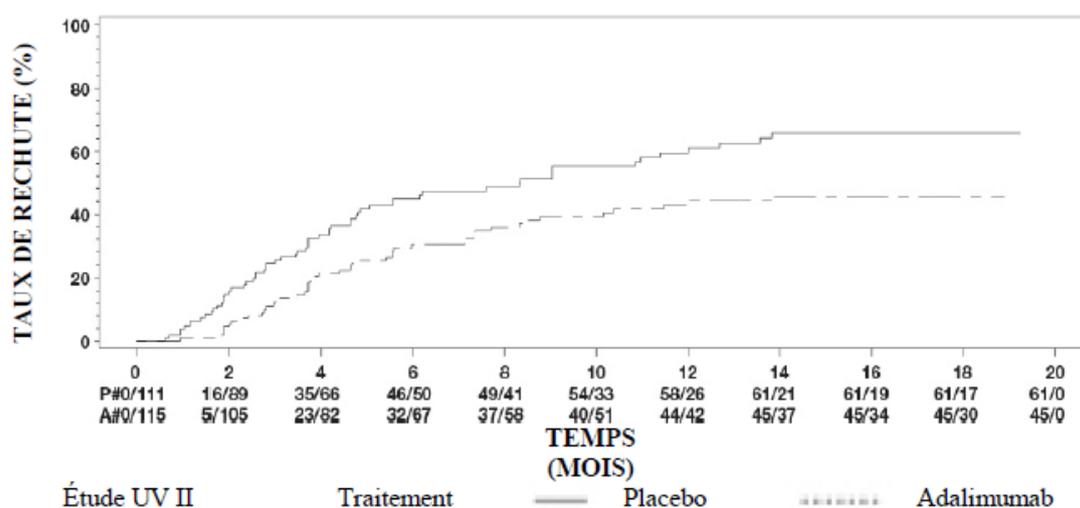
^a HR pour l'adalimumab *versus* placebo par une analyse de régression à risque proportionnel ajusté sur le traitement

^b Valeur p bilatérale selon le test de log-rank

^c NE = non estimable. Moins de la moitié des patients à risque ont présenté un événement

Figure 2
Courbes de Kaplan-Meier illustrant le délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II)





Remarque : P# = Placebo (Nombre d'événements/Nombre de patients à risque) ; A# = Adalimumab (Nombre d'événements/Nombre de patients à risque).

Dans l'étude UV I, des différences statistiquement significatives en faveur de l'adalimumab *versus* placebo ont été observées pour chaque composante du critère de rechute. Dans l'étude UV II, des différences statistiquement significatives ont été observées pour l'acuité visuelle, toutes les autres composantes étaient cependant numériquement en faveur de l'adalimumab.

Sur les 424 patients inclus dans l'extension à long-terme non contrôlée des études UV I et UV II, 60 patients ont été considérés inéligibles (par exemple, en raison de déviations ou en raison de complications secondaires à une rétinopathie diabétique, suite à une chirurgie de la cataracte ou une vitrectomie) et ont été exclus de l'analyse des critères primaires d'efficacité. Sur les 364 patients restants, 269 patients évaluable (74 %) ont été traités pendant 78 semaines en ouvert par l'adalimumab. Sur la base des données observées, 216 (80,3 %) étaient en phase de quiescence (absence de lésions inflammatoires actives, Tyndall cellulaire $\leq 0,5+$, inflammation du vitré de grade $\leq 0,5+$) avec corticothérapie concomitante à une dose $\leq 7,5$ mg par jour, et 178 (66,2 %) étaient en phase de quiescence sans corticoïdes. La meilleure acuité visuelle corrigée était soit améliorée soit maintenue (détérioration < 5 lettres) pour 88,6 % des yeux évalués à la semaine 78. Les données au-delà de la semaine 78 concordaient globalement avec ces résultats, mais le nombre de sujets inclus a diminué après cette période. Dans l'ensemble, parmi les patients sortis de l'étude, 18 % ont arrêté l'étude en raison d'événements indésirables et 8 % en raison d'une réponse insuffisante au traitement par l'adalimumab.

Qualité de vie

Les résultats rapportés par les patients en termes de qualité de vie liée à la fonction visuelle ont fait l'objet d'une évaluation dans les deux études cliniques, à l'aide du questionnaire de qualité de vie NEI VFQ-25. La majorité des sous-scores étaient numériquement en faveur de l'adalimumab, avec des différences moyennes statistiquement significatives en termes de vision générale, douleur oculaire, vision de près, santé mentale, et de score total dans l'étude UV I, et en termes de vision générale et santé mentale dans l'étude UV II. Les effets sur la qualité de vie liée à la fonction visuelle n'étaient pas numériquement en faveur de l'adalimumab pour le sous-score vision des couleurs dans l'étude UV I et pour les sous-scores vision des couleurs, vision périphérique et vision de près dans l'étude UV II.

Immunogénicité

Des anticorps anti-adalimumab peuvent se développer pendant le traitement par l'adalimumab. La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une

diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'effets indésirables.

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans deux études (AJIp I et II) chez des enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active ou une AJI d'évolution polyarticulaire, qui présentaient différentes formes de début de la maladie (le plus souvent polyarthrite avec facteur rhumatoïde négatif ou positif et oligoarthrite étendue).

AJIp I

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle en groupes parallèles menée chez 171 enfants (de 4 à 17 ans) présentant une AJI polyarticulaire. Dans la phase de pré-inclusion en ouvert (PI-O), les patients ont été stratifiés en deux groupes : patients traités par MTX (méthotrexate) ou non traités par MTX. Les patients de la strate « sans MTX » étaient naïfs de traitement ou le MTX avait été arrêté deux semaines au moins avant l'administration du médicament à l'étude. Les patients sont restés sous doses stables d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou de prednisone ($\leq 0,2$ mg/kg/jour ou 10 mg/jour au maximum). Dans la phase de pré-inclusion en ouvert, tous les patients ont reçu 24 mg/m² d'adalimumab, jusqu'à un maximum de 40 mg, toutes les deux semaines pendant 16 semaines. Le tableau 25 présente la distribution des patients par âge et doses minimales, médianes et maximales reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert.

Tableau 25
Distribution des patients par âge et doses d'adalimumab reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert

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

Les patients présentant une réponse ACR 30 pédiatrique en semaine 16 étaient éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle (DA) et ils ont reçu l'adalimumab à raison de 24 mg/m² jusqu'à un maximum de 40 mg ou le placebo toutes les deux semaines pendant 32 semaines de plus ou jusqu'à une poussée de la maladie. Une poussée était définie comme une aggravation d'au moins 30 % d'au moins 3 des 6 critères du score ACR pédiatrique, la présence d'au moins deux articulations actives et une amélioration supérieure à 30 % d'un critère seulement sur les six. Après 32 semaines ou au moment d'une poussée de la maladie, les patients étaient éligibles pour entrer dans la phase d'extension en ouvert.

Tableau 26
Réponses ACR 30 pédiatrique dans l'étude de l'AJI

Strate	MTX		Sans MTX	
Phase				
Pré-inclusion en ouvert de 16 semaines				
Réponse ACR 30 Péd. (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Critères d'efficacité				
Double aveugle de 32 semaines	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Poussées de la maladie à la fin des 32 semaines ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Délai médian jusqu'à une poussée de la maladie	> 32 semaines	20 semaines	> 32 semaines	14 semaines

^a Réponses ACR Péd. 30/50/70 en semaine 48 significativement plus élevées que celles des patients sous placebo.

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Chez les sujets qui avaient répondu en semaine 16 (n = 144), les réponses ACR Pédiatrique 30/50/70/90 ont été maintenues pendant des durées allant jusqu'à six ans dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui avaient reçu l'adalimumab pendant toute l'étude. Dix-neuf patients dont 11 du groupe d'âge de 4 à 12 ans et 8 du groupe d'âge de 13 à 17 ans ont été traités pendant 6 ans ou plus.

Les réponses globales ont été généralement supérieures et le nombre de patients ayant développé des anticorps a été plus faible avec l'association adalimumab plus MTX qu'avec l'adalimumab en monothérapie. En tenant compte de ces résultats, l'adalimumab est recommandé en association avec le MTX et en monothérapie chez les patients pour lesquels le traitement par MTX est inadapté (voir rubrique 4.2).

AJIp II

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude ouverte, multicentrique chez 32 enfants (âgés de 2 à 4 ans ou âgés de 4 ans et plus, de poids < 15 kg) présentant une AJI polyarticulaire modérément à sévèrement active. Les patients ont reçu l'adalimumab à la dose de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 20 mg en une seule injection sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant au moins 24 semaines. Durant l'étude, la plupart des patients avaient un traitement concomitant par MTX, une plus faible proportion avait des corticoïdes ou des AINS.

À la semaine 12 et à la semaine 24, la réponse ACR 30 Pédiatrique était de 93,5 % et de 90,0 %, respectivement, en utilisant les données observées. La proportion de patients avec ACR 50/70/90 Pédiatrique à la semaine 12 et à la semaine 24 était de 90,3 %/ 61,3 %/38,7 % et 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivement. Parmi ceux ayant répondu (ACR 30 Pédiatrique) à la semaine 24 (n = 27 sur les 30 patients), la réponse ACR 30 Pédiatrique était maintenue jusqu'à 60 semaines dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui ont reçu l'adalimumab durant toute cette période. Globalement, 20 patients ont été traités pendant 60 semaines ou plus.

Arthrite liée à l'enthésite

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée en double aveugle chez 46 patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) présentant une arthrite liée à l'enthésite modérée. Les patients ont été randomisés pour recevoir, toutes les deux semaines pendant 12 semaines, soit une dose d'adalimumab de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 40 mg, soit un placebo. La phase en double aveugle a été suivie d'une phase en

ouvert durant laquelle les patients recevaient une dose d'adalimumab de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 40 mg toutes les deux semaines par voie sous-cutanée pendant 192 semaines supplémentaires. Le critère d'évaluation principal était la variation en pourcentage du nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite (gonflement non lié à une malformation ou articulations avec perte de mouvement et douleur et/ou sensibilité) entre l'inclusion et la semaine 12. Une réduction moyenne de -62,6 % (variation médiane : -88,9 %) a été observée chez les patients traités par l'adalimumab par rapport à -11,6 % (variation médiane : -50,0 %) chez les patients recevant le placebo. L'amélioration relative au nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite a été maintenue au cours de la phase en ouvert jusqu'à la semaine 156 pour les 26 patients sur les 31 (84 %) du groupe adalimumab qui sont restés dans l'étude. Une amélioration clinique, mais non statistiquement significative a été observée chez la majorité des patients pour les critères secondaires tels que le nombre de sites d'enthésite, le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, et la réponse selon les critères ACR 50 et 70 pédiatriques.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

L'efficacité de l'adalimumab a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée en double aveugle chez 114 patients pédiatriques âgés de 4 ans et plus présentant un psoriasis en plaques chronique sévère (défini par un score PGA ≥ 4 ou une atteinte de la surface corporelle $> 20\%$ ou $> 10\%$ avec des lésions très épaisses ou un score PASI ≥ 20 ou ≥ 10 avec atteinte cliniquement significative du visage, des organes génitaux ou des mains et/ou pieds) qui n'était pas suffisamment contrôlé par un traitement topique et l'héliothérapie ou la photothérapie.

Les patients ont reçu de l'adalimumab à la dose de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines (jusqu'à 40 mg), ou 0,4 mg/kg toutes les deux semaines (jusqu'à 20 mg) ou le méthotrexate à la dose de 0,1 à 0,4 mg/kg une fois par semaine (jusqu'à 25 mg). À la semaine 16, il y a eu plus de répondeurs (par ex. PASI 75) chez les patients randomisés dans le groupe adalimumab 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par rapport aux patients randomisés dans le groupe adalimumab 0,4 mg/kg toutes les deux semaines ou le MTX.

Tableau 27
Psoriasis en plaques pédiatrique – résultats d'efficacité à 16 semaines

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines N = 38
PASI 75^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA : clair/minimal^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = méthotrexate

^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

Chez les patients ayant obtenu un score PASI 75 et un score PGA « clair ou minimal », le traitement a été arrêté pendant une durée allant jusqu'à 36 semaines et ils ont été suivis pour détecter une perte de contrôle de la maladie (c'est-à-dire une aggravation d'au moins 2 grades du score PGA). Les patients ont ensuite été retraités par l'adalimumab 0,8 mg/kg toutes les deux semaines pendant 16 semaines supplémentaires et les taux de réponse observés pendant le retraitement ont été comparables à ceux rapportés pendant la phase en double aveugle antérieure : réponse PASI 75 chez 78,9 % des patients (15 sur 19) et score PGA « clair ou minimal » chez 52,6 % (10 sur 19).

Dans la phase en ouvert de l'étude, les réponses PASI 75 et PGA « clair ou minimal » ont été maintenues pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines supplémentaires sans nouveaux signaux de sécurité.

Hidrosadénite suppurée de l'adolescent

Il n'existe pas d'essai clinique conduit avec l'adalimumab chez des adolescents atteints d'HS. L'efficacité de l'adalimumab pour le traitement des adolescents atteints d'HS est prédite sur la base de l'efficacité et de la relation exposition-réponse démontrées chez des patients adultes atteints d'HS ainsi que de la probabilité que l'évolution de la maladie, sa physiopathologie et les effets du médicament soient sensiblement similaires à ceux observés chez les adultes aux mêmes niveaux d'exposition. La tolérance de la dose recommandée d'adalimumab chez les adolescents atteints d'HS est basée sur le profil de tolérance de l'adalimumab dans ses indications croisées chez les adultes et chez les patients pédiatriques à des doses similaires ou plus fréquentes (voir rubrique 5.2).

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab dans le traitement d'induction et le traitement d'entretien à des doses déterminées en fonction du poids (< 40 kg ou ≥ 40 kg) chez 192 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (inclus), présentant une maladie de Crohn (MC) modérée à sévère (définie par un indice d'activité de la maladie de Crohn chez l'enfant [Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)] > 30). Les patients devaient ne pas avoir répondu à un traitement conventionnel de la MC (comprenant un corticoïde et/ou un immunomodulateur). Les patients pouvaient également ne plus répondre ou être intolérants à l'infliximab.

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction en ouvert à une dose déterminée en fonction de leur poids initial : 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 pour les patients de poids ≥ 40 kg et respectivement 80 mg et 40 mg pour les patients de poids < 40 kg.

À la semaine 4, les patients ont été randomisés selon un rapport 1/1, en fonction de leur poids à cette date, pour recevoir le schéma posologique d'entretien soit à dose faible soit à dose standard, comme le montre le tableau 28.

Tableau 28
Schéma posologique d'entretien

Poids du patient	Dose faible	Dose standard
< 40 kg	10 mg toutes les deux semaines	20 mg toutes les deux semaines
≥ 40 kg	20 mg toutes les deux semaines	40 mg toutes les deux semaines

Résultats d'efficacité

Le critère de jugement principal de l'étude était la rémission clinique à la semaine 26, définie par un score PCDAI ≤ 10.

Les taux de rémission clinique et de réponse clinique (définie par une réduction du score PCDAI d'au moins 15 points par rapport à la valeur initiale) sont présentés dans le tableau 29. Les taux d'arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs sont présentés dans le tableau 30.

Tableau 29
Étude sur la MC pédiatrique
Rémission et réponse clinique (PCDAI)

	Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines N = 93	Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines N = 95	Valeur de <i>p</i>*
Semaine 26			
Rémission clinique	38,7 %	28,4 %	0,075
Réponse clinique	59,1 %	48,4 %	0,073
Semaine 52			
Rémission clinique	33,3 %	23,2 %	0,100
Réponse clinique	41,9 %	28,4 %	0,038

* Valeur de *p* pour la comparaison dose standard *versus* dose faible.

Tableau 30
Étude sur la MC pédiatrique
Arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs et fermeture des fistules

	Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines N = 33	Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines N = 38	Valeur de <i>p</i>¹
Arrêt des corticoïdes	N = 33	N = 38	
Semaine 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semaine 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Arrêt des immunomodulateurs²	N = 60	N = 57	
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fermeture des fistules³	N = 15	N = 21	
Semaine 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semaine 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ Valeur de *p* pour la comparaison dose standard *versus* dose faible

² Le traitement immunosuppresseur ne pouvait être arrêté qu'à partir de la semaine 26, à la libre appréciation de l'investigateur, si le patient répondait au critère de réponse clinique

³ Définie comme la fermeture de toutes les fistules, à au moins 2 visites consécutives après la visite initiale

Des augmentations statistiquement significatives (amélioration) de l'indice de masse corporelle et de la vitesse de croissance staturale ont été observées dans les deux groupes de traitement entre la visite initiale et les semaines 26 et 52.

Des améliorations statistiquement et cliniquement significatives par rapport à la visite initiale ont également été observées dans les deux groupes de traitement pour les paramètres de qualité de vie (y compris IMPACT III).

Cent patients (n = 100) issus de l'étude sur la MC pédiatrique ont été inclus dans une étude d'extension à long terme, en ouvert. Après 5 ans de traitement par l'adalimumab, 74,0 % (37/50) des 50 patients restant dans l'étude continuaient à être en rémission clinique et 92,0 % (46/50) des patients continuaient à être en réponse clinique selon le score PCDAI.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée chez 93 patients âgés de 5 à 17 ans et atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score endoscopique de 2 à 3 points, confirmé par une endoscopie évaluée par une relecture centralisée) qui présentaient une

réponse inadéquate ou une intolérance au traitement conventionnel. Environ 16 % des patients de l'étude étaient en échec d'un précédent traitement par anti-TNF. Les patients recevant des corticoïdes au moment de l'inclusion ont été autorisés à diminuer progressivement leur traitement par corticoïdes après la semaine 4.

Au cours de la période d'induction de l'étude, 77 patients ont été randomisés (3:2) pour recevoir un traitement en double aveugle par adalimumab à une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ; ou une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, un placebo à la semaine 1 et une dose de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2. Les deux groupes ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6. Suite à un amendement de l'étude, 16 patients ont reçu un traitement en ouvert par adalimumab à la dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2.

À la semaine 8, 62 patients ayant présenté une réponse clinique selon le score Mayo partiel (SMP ; définie comme une diminution du SMP ≥ 2 points et ≥ 30 % par rapport à la valeur initiale) ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien en double aveugle par adalimumab à une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine, ou une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines. Après l'amendement, 12 patients ayant présenté une réponse clinique d'après le SMP ont été randomisés pour recevoir un placebo, mais ces derniers n'ont pas été inclus dans l'analyse principale d'efficacité.

Une poussée de la maladie était définie comme une augmentation du SMP d'au moins 3 points (pour les patients présentant un SMP de 0 à 2 à la semaine 8), d'au moins 2 points (pour les patients présentant un SMP de 3 à 4 à la semaine 8), ou d'au moins 1 point (pour les patients présentant un SMP de 5 à 6 à la semaine 8).

Les patients dont l'état répondait aux critères de poussée de la maladie à la semaine 12 ou après ont été randomisés pour recevoir une dose de réinduction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) ou une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) et ont conservé leur dose d'entretien respective par la suite.

Résultats d'efficacité

Les co-critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la rémission clinique selon le SMP (définie par un SMP ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1) à la semaine 8, et la rémission clinique selon le score SMT (score Mayo total) (définie par un score Mayo ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1) à la semaine 52 chez les patients ayant obtenu une réponse clinique d'après le SMP à la semaine 8. À la semaine 8, les taux de rémission clinique selon le SMP pour les patients de chaque groupe ayant reçu le traitement d'induction par adalimumab en double aveugle sont présentés dans le tableau 31.

Tableau 31
Rémission clinique selon le SMP à 8 semaines

	Adalimumab^a dose maximale de 160 mg à la semaine 0/ placebo à la semaine 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} dose maximale de 60 mg à la semaine 0 et à la semaine 1 N = 47
Rémission clinique	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
<p>^a Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, placebo à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2</p> <p>^b Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2</p> <p>^c En excluant la dose d'induction en ouvert de l'adalimumab de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2</p> <p>Remarque 1 : les deux groupes du traitement d'induction ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6.</p> <p>Remarque 2 : pour les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 8, le critère d'évaluation est considéré comme n'étant pas atteint.</p>		

À la semaine 52, la rémission clinique selon le SMT chez les patients ayant présenté une réponse clinique à la semaine 8, la réponse clinique selon le SMT (définie comme une diminution du score Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 %) chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8, la cicatrisation de la muqueuse (définie comme un sous-score endoscopique Mayo ≤ 1) chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8, la rémission clinique selon le SMT chez les patients en rémission à la semaine 8, et la proportion de patients en rémission sans corticostéroïdes selon le SMT chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8 ont été évaluées pour les patients ayant reçu de l'adalimumab en double aveugle à la dose d'entretien maximale de 40 mg 1 semaine sur 2 (0,6 mg/kg) et à la dose d'entretien maximale de 40 mg (0,6 mg/kg) chaque semaine (tableau 32).

Tableau 32
Résultats d'efficacité à 52 semaines

	Adalimumab^a dose maximale de 40 mg 1 semaine sur 2 N = 31	Adalimumab^b dose maximale de 40 mg chaque semaine N = 31
Rémission clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Rémission clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Cicatrisation de la muqueuse chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Rémission clinique chez les patients en rémission à la semaine 8 selon le SMP	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Rémission sans corticoids chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine ^c Pour les patients recevant un traitement concomitant par corticoïdes à l'inclusion. Remarque : les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou qui ont été randomisés pour recevoir un traitement de réinduction ou d'entretien ont été considérés comme non répondeurs d'après les critères d'évaluation de la semaine 52.		

Les autres critères d'évaluation exploratoires de l'efficacité comprenaient la réponse clinique selon l'indice d'activité de la rectocolite hémorragique pédiatrique (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (définie comme une diminution de l'indice PUCAI \geq 20 points par rapport à la valeur initiale) et la rémission clinique selon l'indice PUCAI (définie comme un indice PUCAI < 10) à la semaine 8 et à la semaine 52 (tableau 33).

Tableau 33
Résultats des critères d'évaluation exploratoires selon l'indice PUCAI

	Semaine 8	
	Adalimumab^a dose maximale de 160 mg à la semaine 0/ placebo à la semaine 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} dose maximale de 160 mg à la semaine 0 et à la semaine 1 N = 47
Rémission clinique selon l'indice PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Réponse clinique selon l'indice PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Semaine 52	
	Adalimumab^d dose maximale de 40 mg 1 semaine sur 2 N = 31	Adalimumab^e dose maximale de 40 mg chaque semaine N = 31
Rémission clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon l'indice PUCAI	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Réponse clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon l'indice PUCAI	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, placebo à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ^c En excluant la dose d'induction en ouvert de l'adalimumab de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine Remarque 1 : les deux groupes du traitement d'induction ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6. Remarque 2 : pour les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 8, les critères d'évaluation sont considérés comme n'étant pas atteints. Remarque 3 : les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou qui ont été randomisés pour recevoir un traitement de réinduction ou d'entretien ont été considérés comme non répondeurs d'après les critères d'évaluation de la semaine 52.		

Parmi les patients traités par adalimumab qui ont reçu un traitement de réinduction pendant la période d'entretien, 2/6 (33 %) ont présenté une réponse clinique selon le SMT à la semaine 52.

Qualité de vie

Par rapport aux données d'inclusion, des améliorations cliniquement significatives ont été observées au niveau des paramètres IMPACT III et des scores du questionnaire à remplir par le soignant sur la productivité au travail et la limitation des activités (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) dans les groupes traités par adalimumab. Par rapport aux données d'inclusion, des augmentations cliniquement significatives (amélioration) de la vitesse de croissance staturale ont été observées dans les groupes traités par adalimumab, et des augmentations cliniquement significatives (amélioration) de l'indice de masse corporelle ont été observées chez les sujets recevant la dose d'entretien élevée de 40 mg (0,6 mg/kg) maximum chaque semaine.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvéite active

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg, l'absorption et la distribution de l'adalimumab ont été lentes, le pic de concentration sérique étant atteint 5 jours environ après l'administration. La biodisponibilité absolue moyenne de l'adalimumab, estimée à partir de trois études, a été de 64 % après une dose sous-cutanée unique de 40 mg. Après administration de doses intraveineuses uniques variant de 0,25 à 10 mg/kg, les concentrations ont été proportionnelles à la dose. Après administration de doses de 0,5 mg/kg (\approx 40 mg), les clairances étaient de 11 à 15 ml/heure, le volume de distribution (V_{ss}) était compris entre 5 et 6,0 litres, la demi-vie terminale moyenne a été de deux semaines environ. La concentration d'adalimumab dans le liquide synovial de plusieurs patients atteints de polyarthrite rhumatoïde était comprise entre 31 et 96 % des concentrations sériques.

Après administration sous-cutanée de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), les concentrations moyennes au creux étaient de l'ordre d'environ 5 μ g/ml (sans méthotrexate) et de 8 à 9 μ g/ml (avec méthotrexate). Les concentrations sériques minimales d'adalimumab à l'état d'équilibre ont augmenté de façon à peu près dose-dépendante après l'administration par voie sous-cutanée de 20, 40 et 80 mg toutes les deux semaines et toutes les semaines.

Après administration sous-cutanée de 24 mg/m² (un maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab (valeurs mesurées des semaines 20 à 48) a été de 5,6 \pm 5,6 μ g/ml (CV 102 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 10,9 \pm 5,2 μ g/ml (CV 47,7 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire âgés de 2 à < 4 ans ou âgés de 4 ans et plus d'un poids < 15 kg ayant reçu l'adalimumab à la dose de 24 mg/m², la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab était de 6,0 \pm 6,1 μ g/ml (CV 101 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 7,9 \pm 5,6 μ g/ml (CV 71,2 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée d'une dose de 24 mg/m² (un maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées à la semaine 24) a été de 8,8 \pm 6,6 μ g/ml lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 11,8 \pm 4,3 μ g/ml en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines chez des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques, la concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre de l'adalimumab (moyenne \pm ET) à la semaine 68 était de 8,0 \pm 4,6 μ g/ml.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis, la concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre a été de 5 μ g/ml pendant le traitement par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux en monothérapie.

Après administration sous-cutanée de 0,8 mg/kg (un maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques chronique, la concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre de l'adalimumab (moyenne \pm ET) était d'environ 7,4 \pm 5,8 μ g/mL (CV 79 %).

Chez les patients adultes atteints d'hydrosadénite supprimée, une dose de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie d'une dose de 80 mg à la semaine 2, ont permis d'obtenir des concentrations sériques

résiduelles d'adalimumab d'environ 7 à 8 µg/ml à la semaine 2 et à la semaine 4. Au cours du traitement par l'adalimumab 40 mg par semaine, les concentrations sériques résiduelles moyennes à l'état d'équilibre, de la semaine 12 jusqu'à la semaine 36, ont été d'environ 8 à 10 µg/ml.

L'exposition à l'adalimumab chez les adolescents atteints d'HS a été prédite en utilisant une modélisation pharmacocinétique de population et une simulation basées sur la pharmacocinétique observée dans des indications croisées chez d'autres patients pédiatriques (psoriasis pédiatrique, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn pédiatrique et arthrite liée à l'enthésite). Le schéma posologique recommandé chez les adolescents atteints d'HS est 40 mg toutes les deux semaines. Comme l'exposition à l'adalimumab peut être modifiée par la masse corporelle, les adolescents avec un poids corporel plus élevé et une réponse insuffisante pourraient bénéficier de la dose recommandée chez l'adulte de 40 mg par semaine.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la dose de charge de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 40 mg d'adalimumab à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 5,5 µg/ml pendant la période d'induction. Une dose de charge de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12 µg/ml pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 7 µg/ml ont été obtenues chez des patients atteints de la maladie de Crohn ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines.

Chez les enfants et les adolescents atteints de MC modérée à sévère, la dose d'induction de l'adalimumab en ouvert était respectivement de 160/80 mg ou 80/40 mg aux semaines 0 et 2, en fonction d'une valeur seuil de poids de 40 kg. À la semaine 4, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir un traitement d'entretien soit à la dose standard (40/20 mg toutes les deux semaines) soit à la dose faible (20/10 mg toutes les deux semaines) en fonction de leur poids. Les concentrations sériques résiduelles moyennes (\pm ET) de l'adalimumab obtenues à la semaine 4 ont été de $15,7 \pm 6,6$ µg/ml chez les patients de poids ≥ 40 kg (160/80 mg) et de $10,6 \pm 6,1$ µg/ml chez les patients de poids < 40 kg (80/40 mg).

Chez les patients toujours traités, les concentrations résiduelles moyennes (\pm ET) de l'adalimumab à la semaine 52 étaient de $9,5 \pm 5,6$ µg/ml dans le groupe traité à la dose standard et de $3,5 \pm 2,2$ µg/ml dans le groupe traité à la dose faible. Les concentrations résiduelles moyennes ont été maintenues chez les patients ayant continué à recevoir le traitement par l'adalimumab toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Chez les patients dont le schéma posologique est passé de toutes les deux semaines à toutes les semaines, les concentrations sériques moyennes (\pm ET) de l'adalimumab à la semaine 52 ont été de $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, toutes les semaines) et de $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, toutes les semaines).

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, la dose d'induction de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12 µg/ml pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 8 µg/ml ont été observées chez des patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines.

Après administration sous-cutanée de la dose déterminée par le poids de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des enfants et des adolescents atteints de rectocolite hémorragique, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre était de $5,01 \pm 3,28$ µg/ml à la semaine 52. Chez les patients qui recevaient une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine, la concentration sérique résiduelle moyenne (\pm ET) de l'adalimumab à l'état d'équilibre était de $15,7 \pm 5,60$ µg/ml à la semaine 52.

Chez les patients adultes atteints d'uvéïte, la dose d'induction de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre d'environ 8 à 10 µg/ml.

L'exposition à l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéite pédiatrique a été prédite en utilisant une modélisation pharmacocinétique de population et une simulation basée sur la pharmacocinétique observée dans différentes indications pédiatriques (psoriasis pédiatrique, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn pédiatrique et arthrite liée à l'enthésite). Aucune donnée d'exposition clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Les expositions prévisibles indiquent qu'en l'absence de méthotrexate, une dose de charge peut entraîner une augmentation initiale de l'exposition systémique.

Une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont prédit une exposition et une efficacité comparables chez les patients traités par 80 mg toutes les deux semaines en comparaison avec 40 mg toutes les semaines (y compris les patients adultes atteints de PR, HS, RCH, MC ou Ps, les adolescents atteints d'HS, et les patients pédiatriques ≥ 40 kg atteints de MC et RCH).

Relation exposition-réponse dans la population pédiatrique

Sur la base des données des essais cliniques chez les patients atteints d'AJI (AJI polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite), une relation exposition-réponse a été démontrée entre les concentrations plasmatiques et la réponse ACR Péd. 50. La concentration plasmatique d'adalimumab apparente produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR Péd. 50 (CE50) était de 3 $\mu\text{g/ml}$ (IC à 95 % : 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Des relations exposition-réponse entre la concentration d'adalimumab et l'efficacité chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques sévère ont été établies pour les résultats PASI 75 et PGA « clair ou minimal », respectivement. Les taux de résultats PASI 75 et PGA « clair ou minimal » ont augmenté à mesure de l'augmentation des concentrations d'adalimumab, avec une CE50 apparente similaire d'environ 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (IC à 95 % respectifs de 0,4-47,6 et 1,9-10,5) dans les deux cas.

Élimination

Les analyses pharmacocinétiques de populations portant sur des données recueillies chez plus de 1300 patients atteints de PR, ont révélé une tendance à une augmentation de la clairance apparente de l'adalimumab avec une augmentation du poids corporel. Après ajustement en fonction des différences pondérales, le sexe et l'âge ont semblé avoir peu d'effet sur la clairance de l'adalimumab. Il a été observé que les taux sériques d'adalimumab libre (non lié aux anticorps anti-adalimumab, AAA) étaient plus bas chez les patients dont les AAA étaient mesurables.

Insuffisance hépatique ou rénale

L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration unique, toxicologie en administrations répétées et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de toxicité portant sur le développement embryo-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomolgus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de toxicité fœtale de l'adalimumab. Une étude du potentiel cancérogène et une évaluation standard sur la fertilité et la toxicité postnatale n'ont pas été effectuées avec l'adalimumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Acide citrique monohydraté
Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Sorbitol
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

42 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie ou le stylo prérempli dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une seringue préremplie ou un stylo prérempli d'Imraldi peut être maintenu(e) à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 28 jours maximum. La seringue ou le stylo doit être conservé(e) à l'abri de la lumière et jeté(e) si il/elle n'a pas été utilisé(e) dans un délai de 28 jours.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

0,8 ml de solution injectable en seringue préremplie à usage unique (verre de type I) munie d'une aiguille en acier inoxydable, d'un capuchon protecteur d'aiguille rigide, d'un piston en caoutchouc (chlorobutyl), d'une tige de piston, d'un corps de seringue avec protection de sécurité et d'une collerette pour l'utilisation par le patient.

Boîtes de :

- 1 seringue préremplie, avec deux tampons d'alcool
- 2 seringues préremplies, avec chacune un tampon d'alcool
- 4 seringues préremplies, avec chacune un tampon d'alcool
- 6 seringues préremplies, avec chacune un tampon d'alcool

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

0,8 ml de solution injectable en stylo prérempli à usage unique contenant une seringue préremplie. La seringue située à l'intérieur du stylo est en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable, un capuchon protecteur d'aiguille rigide, un piston en caoutchouc (chlorobutyl).

Boîtes de :

- 1 stylo prérempli, avec deux tampons d'alcool
- 2 stylos préremplis, avec chacun un tampon d'alcool

- 4 stylos préremplis, avec chacun un tampon d'alcool
- 6 stylos préremplis, avec chacun un tampon d'alcool

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 24 août 2017
Date du dernier renouvellement : 29 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imraldi 40 mg/0,8 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon unidose de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 20,0 mg de sorbitol.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).
Solution limpide à opalescente, incolore à brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Imraldi en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Imraldi peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, voir rubrique 5.1). L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Imraldi est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1).

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.

Hidrosadénite suppurée (HS) de l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et/ou la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Imraldi doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Imraldi est indiqué.

Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Imraldi (voir rubrique 4.4). Les patients traités par Imraldi recevront une carte de surveillance du patient.

Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter Imraldi, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié.

Pendant le traitement par Imraldi, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés.

Posologie

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 2 ans

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (tableau 1). Imraldi est administré toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

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

Poids du patient	Schéma posologique
10 kg à < 30 kg	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 30 kg	40 mg toutes les 2 semaines

La réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Arthrite liée à l'enthésite

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite à partir de l'âge de 6 ans dépend du poids corporel (tableau 2). Imraldi est administré toutes les deux semaines en injection sous-cutanée.

Tableau 2 Posologie d'Imraldi chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite

Poids du patient	Schéma posologique
15 kg à < 30 kg	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 30 kg	40 mg toutes les 2 semaines

L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 4 à 17 ans dépend du poids corporel (tableau 3). Imraldi est administré en injection sous-cutanée.

Tableau 3 Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques

Poids du patient	Schéma posologique
15 kg à < 30 kg	Dose initiale de 20 mg puis 20 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la dose initiale.
≥ 30 kg	Dose initiale de 40 mg puis 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la dose initiale.

La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Si un retraitement par Imraldi est indiqué, les recommandations ci-dessus pour la posologie et la durée de traitement doivent être suivies.

La sécurité de l'adalimumab chez l'enfant et l'adolescent présentant un psoriasis en plaques a été évaluée sur une durée moyenne de 13 mois.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Hidrosadénite suppurée de l'adolescent (à partir de 12 ans, pesant au moins 30 kg)

Il n'existe pas d'essai clinique conduit avec l'adalimumab chez des adolescents atteints d'HS.

La posologie de l'adalimumab chez ces patients a été déterminée à partir d'une modélisation pharmacocinétique et d'une simulation (voir rubrique 5.2).

La posologie recommandée d'Imraldi est de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 en injection sous-cutanée.

Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Imraldi 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux peut être envisagée.

Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Imraldi. Au cours du traitement par Imraldi, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique.

La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période.

Si le traitement est interrompu, Imraldi pourrait être réintroduit si nécessaire.

Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir les données chez les adultes à la rubrique 5.1).

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans cette indication.

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints de la maladie de Crohn âgés de 6 à 17 ans dépend du poids corporel (tableau 4). Imraldi est administré en injection sous-cutanée.

Tableau 4 Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints de la maladie de Crohn

Poids du patient	Dose d'induction	Dose d'entretien à partir de la semaine 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg en semaine 0 et 20 mg en semaine 2 <p>En cas de nécessité d'une réponse au traitement plus rapide, en gardant à l'esprit que le risque d'événements indésirables associé à une dose d'induction plus élevée peut être plus important, la posologie suivante peut être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2 	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2 <p>En cas de nécessité d'une réponse au traitement plus rapide, en gardant à l'esprit que le risque d'événements indésirables associé à une dose d'induction plus élevée peut être plus important, la posologie suivante peut être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg en semaine 0 et 80 mg en semaine 2 	40 mg toutes les 2 semaines

Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie:

- < 40 kg : 20 mg toutes les semaines
- ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines

La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu à la semaine 12.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

Rectocolite hémorragique pédiatrique

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients âgés de 6 à 17 ans et atteints de rectocolite hémorragique dépend du poids corporel (tableau 5). Imraldi est administré par injection sous-cutanée.

Tableau 5 Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints de rectocolite hémorragique

Poids du patient	Dose d'induction	Dose d'entretien à partir de la semaine 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg à la semaine 0 (deux injections de 40 mg le jour de l'induction) et• 40 mg à la semaine 2 (une seule injection de 40 mg)	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg toutes les deux semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg à la semaine 0 (quatre injections de 40 mg le jour de l'induction ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours) et• 80 mg à la semaine 2 (deux injections de 40 mg le jour de l'injection)	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg toutes les deux semaines

* Pour les patients atteignant l'âge de 18 ans pendant le traitement par Imraldi, la dose d'entretien prescrite doit être maintenue.

La poursuite du traitement au-delà de 8 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients n'ayant pas répondu pendant cette période.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Imraldi chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

Différents dosages et/ou présentations d'Imraldi peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Uvéite pédiatrique

La posologie recommandée d'Imraldi pour les enfants et les adolescents atteints d'uvéite à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (tableau 6). Imraldi est administré en injection sous-cutanée.

Dans l'uvéite chez l'enfant et l'adolescent, aucun essai clinique n'a été conduit avec l'adalimumab sans traitement concomitant par le méthotrexate.

Tableau 6. Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints d'uvéite

Poids du patient	Schéma posologique
< 30 kg	20 mg toutes les deux semaines en association avec du méthotrexate
≥ 30 kg	40 mg toutes les deux semaines en association avec du méthotrexate

Lors de l'instauration du traitement par Imraldi, une dose de charge de 40 mg pour les patients < 30 kg ou de 80 mg pour les patients ≥ 30 kg peut être administrée une semaine avant le début du traitement d'entretien. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge d'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 5.2).

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée (voir rubrique 5.1).

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

Imraldi n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies.

Mode d'administration

Imraldi est administré en injection sous-cutanée. Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice.

Un stylo prérempli de 40 mg et une seringue préremplie de 40 mg sont également disponibles pour les patients afin d'administrer une dose entière de 40 mg.

4.3 Contre-indications

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

Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

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 Imraldi. 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 Imraldi ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées. Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, par exemple histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Imraldi doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement (voir *Infections opportunistes*).

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Imraldi 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 d'Imraldi 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 Imraldi 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 l'adalimumab.

Les autres infections graves observées dans les 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 de l'adalimumab. Des cas de tuberculoses pulmonaire et extra-pulmonaire (c'est-à-dire disséminée) ont été rapportés.

Avant l'instauration du traitement par Imraldi, 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 Imraldi ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.3).

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 Imraldi.

Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'instauration d'Imraldi 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 l'adalimumab. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par l'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 Imraldi.

Autres infections opportunistes

Des infections opportunistes, incluant des infections fongiques invasives, ont été observées chez des patients traités par l'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 d'Imraldi. 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 d'hépatite B

Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris l'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 Imraldi. 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 Imraldi, 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, Imraldi doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doivent être initiés.

Événements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont l'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 Imraldi les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente ; l'arrêt du traitement par Imraldi doit être envisagé en cas d'apparition de l'un de ces troubles. L'association entre l'uvéite intermédiaire et les maladies démyélinisantes du système nerveux central est connue. Une évaluation neurologique doit être réalisée chez les patients présentant une uvéite intermédiaire non infectieuse avant l'instauration du traitement par Imraldi, 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 et des réactions allergiques non graves imputables à l'adalimumab ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportés, après administration d'adalimumab. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Imraldi 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 l'adalimumab, on n'a enregistré aucun élément évocateur d'une dépression de l'hypersensibilité de type retardé, 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 l'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 l'adalimumab doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Imraldi ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8).

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

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 Imraldi. 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).

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 à 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 côlon 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 Imraldi. L'arrêt du traitement par Imraldi devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies sanguines 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 l'adalimumab.

Les patients sous adalimumab peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne 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 adalimumab. Imraldi doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Imraldi est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Imraldi 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 Imraldi peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par l'adalimumab sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes invoquant un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par Imraldi et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Imraldi ne devra pas être poursuivi (voir rubrique 4.8).

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'éta nercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'éta nercept seul. En raison de la nature des effets indésirables observés avec le traitement par l'association éta nercept 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).

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).

Chirurgie

L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par l'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 Imraldi 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 l'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.

Excipients à effet notoire

Sorbitol

Ce médicament contient 20 mg de sorbitol par flacon. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

De plus, ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,8 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'adalimumab a été étudié chez des 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).

L'association d'Imraldi et d'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond biologiques et d'anti-TNF α »).

L'association d'Imraldi et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond biologiques et d'anti-TNF α »).

4.6 Fertilité, 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 Imraldi et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Imraldi.

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 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 mortinatalité 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 postnatale de l'adalimumab (voir rubrique 5.3).

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 de 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. Administrées 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, l'adalimumab peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Imraldi peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Des vertiges et des troubles visuels peuvent survenir après l'administration d'Imraldi (voir rubrique 4.8).

4.8 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 spondyloarthrite 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 l'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 de l'adalimumab.

Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont 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.

Liste des effets indésirables

La liste des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation et est présentée par système-organe et par fréquence dans le tableau 7 ci-dessous : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. La présence d'un astérisque (*) dans la colonne « Classe de systèmes d'organes » indique que de plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8.

Tableau 7
Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations*	Très fréquent	Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique).
	Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe). Infections intestinales (y compris gastro-entérite 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.
	Peu fréquent	Infections neurologiques (y compris méningite virale). Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmose et infections à <i>Mycobacterium avium</i> complex). Infections bactériennes. Infections oculaires. Diverticulite ¹⁾ .
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.
	Peu fréquent	Lymphome**. Tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde). Mélanome**.
	Rare	Leucémie ¹⁾
	Fréquence indéterminé	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ¹⁾ . Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) ¹⁾ , Sarcome de Kaposi.
Affections hématologiques et du système lymphatique*	Très fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose). Anémie.
	Fréquent	Leucocytose. Thrombocytopénie.
	Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique.
	Rare	Pancytopénie.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière).
	Peu fréquent	Sarcoïdose ¹⁾ . Vascularite.
	Rare	Anaphylaxie ¹⁾ .
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Augmentation du taux de lipides.
	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.
	Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral ¹⁾ . Tremblements. Neuropathie.
	Rare	Sclérose en plaques. Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré) ¹⁾ .
Affections oculaires	Fréquent	Troubles visuels. Conjonctivite. Blépharite. Gonflement des yeux.
	Peu fréquent	Diplopie.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges.
	Peu fréquent	Surdité. Acouphènes.
Affections cardiaques*	Fréquent	Tachycardie.
	Peu fréquent	Infarctus du myocarde ¹⁾ . Arythmies. Insuffisance cardiaque congestive.
	Rare	Arrêt cardiaque.
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension. Bouffées de chaleur. Hématomes.
	Peu fréquent	Anévrisme aortique. Occlusion vasculaire. Thrombophlébite.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*	Fréquent	Asthme. Dyspnée. Toux.
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire ¹⁾ . Maladie pulmonaire interstitielle. Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Pneumopathie. Épanchement pleural ¹⁾ .

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Rare	Fibrose pulmonaire ¹⁾ .
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales. Nausées et vomissements.
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-œsophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren.
	Peu fréquent	Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage.
	Rare	Perforation intestinale ¹⁾ .
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques.
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie.
	Rare	Hépatite. Réactivation d'hépatite B ¹⁾ . Hépatite auto-immune ¹⁾ .
	Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique ¹⁾
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash (y compris éruption exfoliative).
	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.
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes. Cicatrice.
	Rare	Érythème polymorphe ¹⁾ . Syndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ . Angioedème ¹⁾ Vascularite cutanée ¹⁾ Réaction lichénoïde cutanée ¹⁾ .
	Fréquence indéterminée	Aggravation des symptômes de dermatomyosite ¹⁾
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques.
	Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique).
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse. Lupus érythémateux disséminé.
	Rare	Syndrome type lupus ¹⁾ .
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale. Hématurie.
	Peu fréquent	Nycturie.
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Troubles de la fonction érectile.
Troubles généraux et anomalies au site	Très fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
d'administration*	Fréquent	Douleur thoracique. Œdème. Fièvre ¹⁾ .
	Peu fréquent	Inflammation.
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 deshydrogénase.
	Fréquence indéterminé	Augmentation du poids ²⁾
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.

** y compris les études d'extension en ouvert.

¹⁾ comprenant les données des notifications spontanées

²⁾ Le changement de poids moyen par rapport aux valeurs initiales pour l'adalimumab allait de 0,3 kg à 1,0 kg pour toutes les indications chez l'adulte, contre (moins) -0,4 kg à 0,4 kg pour le placebo, sur une période de traitement de 4 à 6 mois. Une augmentation de poids comprise entre 5 et 6 kg a également été observée au cours d'études d'extension à long terme, avec des expositions moyennes d'environ 1 à 2 ans sans groupe témoin, en particulier chez les patients atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse. Le mécanisme qui sous-tend cet effet n'est pas clair mais pourrait être associé à l'action anti-inflammatoire de l'adalimumab.

Hidrosadénite suppurée (HS)

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'HS traités par l'adalimumab de façon hebdomadaire correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab.

Uvéite

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'uvéite traités par l'adalimumab toutes les deux semaines correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions au point d'injection

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, 12,9 % des patients traités par l'adalimumab ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 7,2 % des patients recevant le placebo ou le comparateur actif. Les réactions au point d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament.

Infections

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, la fréquence des infections a été de 1,51 par patient-année dans le groupe adalimumab et de 1,46 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en des rhinopharyngites, infections de l'appareil respiratoire supérieur et sinusites. La plupart des patients ont continué l'adalimumab après la guérison de l'infection.

L'incidence des infections graves a été de 0,04 par patient-année dans le groupe adalimumab et de 0,03 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle.

Dans les études contrôlées et en ouvert avec l'adalimumab menées chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris des infections à issue fatale, ce qui s'est produit rarement) ont été rapportées dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extra-pulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmosse disséminée ou histoplasmosse extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patients-années lors des études de l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite). De plus, aucun cas de cancer n'a été observé chez 192 patients pédiatriques représentant une exposition de 498,1 patient-années lors des études avec l'adalimumab dans la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80 patients-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique. Lors d'une étude avec l'adalimumab menée chez des enfants et des adolescents atteints de rectocolite hémorragique, aucun cas de cancer n'a été observé chez 93 enfants et adolescents représentant une exposition de 65,3 patient-années. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 60 patients pédiatriques représentant une exposition de 58,4 patient-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans l'uvéïte pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec l'adalimumab d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'uvéïte, un taux (intervalle de confiance 95 %) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non-mélanomes, de 6,8 (4,4 – 10,5) pour 1 000 patient-années parmi les 5 291 patients traités par l'adalimumab, a été observé *versus* un taux de 6,3 (3,4 – 11,8) pour 1 000 patient-années parmi les 3 444 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 4,0 mois pour les patients traités par l'adalimumab et de 3,8 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95 %) de cancers de la peau non-mélanomes était de 8,8 (6,0 – 13,0) pour 1 000 patients-années pour les patients traités par l'adalimumab et de 3,2 (1,3 – 7,6) pour 1 000 patient-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,7 (1,4 – 5,4) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par l'adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance 95 %). Le taux (intervalle de confiance 95 %) de lymphomes était de 0,7 (0,2 – 2,7) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par l'adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle.

En joignant les périodes contrôlées de ces essais et les essais d'extension en ouvert terminés ou en cours avec une durée moyenne d'environ 3,3 ans incluant 6 427 patients et plus de 26 439 patients-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 8,5 pour 1 000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,6 pour 1 000 patients-années et le taux de lymphomes observé est d'environ 1,3 pour 1 000 patient-années.

En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux spontanément rapporté de cancers est approximativement de 2,7 pour 1 000 patients-années de traitement. Les taux spontanément rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,3 pour 1 000 patients-années de traitement (voir rubrique 4.4).

Au cours de la surveillance post-marketing, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par l'adalimumab (voir rubrique 4.4).

Auto-anticorps

Des recherches d'auto-anticorps répétées ont été effectuées sur des échantillons de sérum des patients des essais I-V dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces essais, les titres d'anticorps antinucléaires initialement négatifs étaient positifs à la semaine 24 chez 11,9 % des patients traités par l'adalimumab et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3441 traités par l'adalimumab dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux.

Événements hépato-biliaires

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique avec une période de contrôle de 4 à 104 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 3,7 % des patients traités par l'adalimumab et chez 1,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans et les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 6,1 % des patients traités par l'adalimumab et chez 1,3 % des patients du groupe contrôle. La plupart des élévations d'ALAT sont survenues dans le cadre d'une utilisation concomitante de méthotrexate. Aucune élévation d'ALAT $\geq 3 \times N$ n'est survenue au cours de l'essai de phase III de l'adalimumab chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 à < 4 ans.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 0,9 % des patients traités par l'adalimumab et chez 0,9 % des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique de phase III de l'adalimumab chez les enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn qui a évalué l'efficacité et le profil de sécurité de deux schémas posologiques d'entretien en fonction du poids après un traitement d'induction ajusté au poids jusqu'à 52 semaines de traitement, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 2,6 % des patients (5/192), parmi lesquels 4 étaient traités en association avec des immunosuppresseurs au début de l'étude.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab dans le psoriasis en plaques avec une période de contrôle de 12 à 24 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 1,8 % des patients traités par l'adalimumab et chez 1,8 % des patients du groupe contrôle.

Il n'a pas été observé d'élévations de l'ALAT $\geq 3 \times N$ dans l'étude de phase III de l'adalimumab chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Dans les essais cliniques contrôlés de l'adalimumab (doses initiales de 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 suivies de 40 mg chaque semaine à partir de la semaine 4), chez les patients atteints d'hydrosadénite suppurée avec une période de contrôle de 12 à 16 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 0,3 % des patients traités par l'adalimumab et 0,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais cliniques contrôlés de l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'uvéïte pour une durée allant jusqu'à 80 semaines, avec une durée médiane d'exposition de respectivement 166,5 jours et 105,0 jours pour les patients traités par l'adalimumab et les patients du groupe contrôle,

des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 2,4 % des patients traités par l'adalimumab et 2,4 % des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique contrôlé de phase III de l'adalimumab mené chez des enfants et des adolescents atteints de rectocolite hémorragique (N = 93) qui a évalué l'efficacité et le profil de sécurité d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) administrée une semaine sur deux (N = 31) et d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) administrée chaque semaine (N = 32), à la suite d'une dose d'induction ajustée en fonction du poids corporel de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 (N = 63), ou d'une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, d'un placebo à la semaine 1, et d'une dose de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 (N = 30), des élévations de l'ALAT $\geq 3 \times LSN$ sont survenues chez 1,1 % (1/93) des patients.

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALAT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et réversibles lors de la poursuite du traitement. Cependant, au cours de la surveillance post-marketing, des insuffisances hépatiques ainsi que des désordres hépatiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance hépatique, tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes, ont été rapportés chez des patients recevant de l'adalimumab.

Administration concomitante d'azathioprine/6-mercaptopurine

Lors d'études dans la maladie de Crohn chez l'adulte, une incidence plus élevée de tumeurs et d'infections graves a été observée avec l'association adalimumab et azathioprine/6-mercaptopurine comparativement à l'adalimumab utilisé seul.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucune toxicité liée à la dose n'a été observée dans les essais cliniques. La plus forte dose évaluée était constituée de doses répétées de 10 mg/kg en IV, ce qui représente 15 fois environ la dose recommandée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Code ATC : L04AB04

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

Mécanisme d'action

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire.

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1 avec une CI_{50} de 0,1-0,2 nM).

Effets pharmacodynamiques

Après traitement par l'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration de l'adalimumab est également associée à une diminution des taux sériques des métalloprotéinases matricielles (MMP-1 et MMP-3) qui permettent le remodelage tissulaire responsable de la destruction cartilagineuse. Les patients traités par l'adalimumab présentent généralement une amélioration des signes hématologiques de l'inflammation chronique.

Une diminution rapide du taux de CRP a également été observée chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'hydrosadénite suppurée après traitement par l'adalimumab. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une réduction du nombre de cellules exprimant les marqueurs de l'inflammation dans le colon y compris une réduction significative de l'expression du TNF α a été observée. Des études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont mis en évidence une cicatrisation de la muqueuse chez les patients traités par l'adalimumab.

Efficacité et sécurité cliniques

Adultes avec une polyarthrite rhumatoïde

L'adalimumab a fait l'objet d'études chez plus de 3000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité et le profil de sécurité de l'adalimumab ont été évalués dans cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle. Certains patients ont été traités pendant 120 mois.

L'étude I sur la PR a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un antirhumatismal de fond avait échoué et chez qui le méthotrexate à la posologie de 12,5 à 25 mg/semaine (10 mg en cas d'intolérance au méthotrexate), s'était avéré insuffisamment efficace alors que la dose de méthotrexate était restée constante de 10 à 25 mg par semaine. Ces patients ont reçu 20, 40 ou 80 mg d'adalimumab ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude II sur la PR a évalué 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un médicament antirhumatismal de fond avait échoué. Les patients ont été traités par 20 ou 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en alternance avec un placebo, ou chaque semaine pendant 26 semaines ; un placebo a été administré toutes les semaines pendant la même durée. Aucun autre médicament antirhumatismal de fond n'était autorisé.

L'étude III sur la PR a évalué 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus qui n'avaient pas présenté de réponse au méthotrexate aux doses de 12,5 à 25 mg ou qui ne toléraient pas une dose de 10 mg de méthotrexate une fois par semaine. L'étude a comporté trois groupes : le premier a reçu des injections hebdomadaires de placebo pendant 52 semaines, le deuxième a reçu 20 mg d'adalimumab toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Après la fin de la première période de 52 semaines, 457 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle l'adalimumab a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines en association au méthotrexate pendant 10 ans.

L'étude IV sur la PR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais

reçu de médicament antirhumatismal de fond ou pouvaient poursuivre leur traitement rhumatologique préexistant pourvu que ce dernier soit stable depuis au moins 28 jours. Ces traitements comprenaient le méthotrexate, le leflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients après randomisation ont reçu soit 40 mg d'adalimumab soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude V sur la PR a évalué 799 patients adultes naïfs de méthotrexate ayant une polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, récente (durée moyenne de la maladie inférieure à 9 mois). Cette étude a évalué l'efficacité de l'association adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate sur les signes et symptômes et le taux de progression des dommages structuraux dans la polyarthrite rhumatoïde, pendant 104 semaines. Après la fin de la première période de 104 semaines, 497 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle l'adalimumab a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines jusqu'à 10 ans.

Le critère de jugement principal des études I, II et III sur la PR et le critère de jugement secondaire de l'étude IV sur la PR étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24^e ou la 26^e semaine. Le critère de jugement principal dans l'étude V sur la PR était le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ACR 50 à la semaine 52. Les études III et V sur la PR avaient un critère de jugement principal supplémentaire à 52 semaines à savoir le retard de progression de la maladie (attesté par les résultats radiologiques). L'étude III sur la PR avait aussi comme critère de jugement principal les modifications de la qualité de vie.

Réponse ACR

Le pourcentage de patients sous adalimumab qui ont obtenu une réponse ACR 20, 50 ou 70 a été cohérent dans les essais I, II et III sur la PR. Le tableau 8 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

Tableau 8
Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo
(pourcentage de patients)

Réponse	Étude I ^{a**} sur la PR		Étude II ^{a**} sur la PR		Étude III ^{a**} sur la PR	
	Placebo/ MTX ^c N = 60	Adalimumab ^{b/} MTX ^c N = 63	Placebo N = 110	Adalimumab ^b N = 113	Placebo/ MTX ^c N = 200	Adalimumab ^{b/} MTX ^c N = 207
ACR 20						
6 mois	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mois	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mois	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mois	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mois	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mois	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

^a Étude I sur la PR à 24 semaines, étude II sur la PR à 26 semaines et étude III sur la PR à 24 et 52 semaines

^b 40 mg d'adalimumab administré toutes les deux semaines

^c MTX = méthotrexate

**p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

- Non applicable

Dans les études I-IV sur la PR, les composantes individuelles des critères de réponse de l'ACR (nombre d'articulations sensibles et tuméfiées, évaluation par le médecin et le patient de l'activité de la maladie et de la douleur, indice d'invalidité [HAQ] et valeurs de la CRP [mg/dl]) ont été améliorées

à 24 ou 26 semaines par rapport au placebo. Dans l'étude III sur la PR, ces améliorations se sont maintenues tout au long des 52 semaines.

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude III sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez la plupart des patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 207 patients qui avaient été randomisés dans le bras adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, 114 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 5 ans. Parmi ces patients, 86 patients (75,4 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 72 patients (63,2 %) ont eu une réponse ACR 50 et 41 patients (36 %) ont eu une réponse ACR 70. Sur 207 patients, 81 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 64 patients (79,0 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 56 patients (69,1 %) ont eu une réponse ACR 50 et 43 patients (53,1 %) ont eu une réponse ACR 70.

Dans l'étude IV sur la PR, la réponse ACR 20 des patients traités par l'adalimumab en plus des soins habituels a été significativement meilleure que chez les patients recevant le placebo plus les soins habituels ($p < 0,001$).

Dans les études I-IV sur la PR, les réponses ACR 20 et 50 des patients traités par l'adalimumab ont été statistiquement significatives par rapport au placebo dès la première ou la deuxième semaine de traitement.

Dans l'étude V sur la PR chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente, naïfs de méthotrexate, un traitement associant l'adalimumab et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et l'adalimumab seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 9).

Tableau 9
Réponses ACR dans l'étude V sur la PR
(pourcentage de patients)

Réponse	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/MTX N = 268	Valeur de p ^a	Valeur de p ^b	Valeur de p ^c
ACR 20						
Semaine 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Semaine 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Semaine 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Semaine 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Semaine 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Semaine 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

^b valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Imraldi seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

^c valeur de p résulte de la monothérapie par adalimumab et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez les patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 542 patients randomisés pour recevoir l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, 170 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 154 patients (90,6 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 127 patients (74,7 %) ont eu une réponse ACR 50 et 102 patients (60,0 %) ont eu une réponse ACR 70.

À la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association adalimumab/méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 < 2,6) comparativement à 20,6 % des patients ayant reçu le

méthotrexate seul et 23,4 % des patients ayant reçu l'adalimumab seul. Le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate ($p < 0,001$) et à l'adalimumab en monothérapie ($p < 0,001$) dans l'obtention d'un état d'activité basse de la maladie pour les patients chez qui une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avait été récemment diagnostiquée. La réponse pour les deux bras de monothérapie était similaire ($p = 0,447$). Sur 342 patients initialement randomisés pour recevoir l'adalimumab seul ou l'association adalimumab/méthotrexate qui ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert, 171 patients ont terminé 10 ans de traitement par l'adalimumab. Parmi ces patients, 109 patients (63,7 %) étaient en rémission à 10 ans.

Réponse radiographique

Dans l'étude III sur la PR, dans laquelle les patients traités par l'adalimumab avaient une polyarthrite rhumatoïde d'une durée moyenne de 11 ans environ, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de modification du score total de Sharp (STS) et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. Les patients traités par l'adalimumab associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate à 6 et 12 mois (tableau 10).

Dans l'extension en ouvert de l'étude III dans la PR, le ralentissement de la progression des dommages structuraux est maintenu à 8 et 10 ans pour une partie des patients. À 8 ans, 81 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 48 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base. À 10 ans, 79 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 40 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base.

Tableau 10
Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III sur la PR

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg toutes les 2 semaines	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (intervalle de confiance 95 % ^b)	Valeur de P
Score total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4 ; 3,8)	< 0,001 ^c
Score d'érosion	1,6	0,0	1,6 (0,9 ; 2,2)	< 0,001
Score de pincement articulaire (JSN^d)	1,0	0,1	0,9 (0,3 ; 1,4)	0,002

^a méthotrexate

^b intervalle de confiance 95 % des différences de variations des scores entre méthotrexate et adalimumab

^c d'après les analyses de rang

^d JSN Joint Space Narrowing

Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de variation du score total de Sharp (voir tableau 11).

Tableau 11
Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52
dans l'étude V sur la PR

	MTX N = 257 (intervalle de confiance 95 %)	Adalimumab N = 274 (intervalle de confiance 95 %)	Adalimumab/MTX N = 268 (intervalle de confiance 95 %)	Valeur de p^a	Valeur de p^b	Valeur de p^c
Score total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Score d'érosion	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Score de pincement articulaire (JSN)	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

^b valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par l'adalimumab seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

^c valeur de p résulte de la monothérapie par l'adalimumab et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

À la suite de 52 et 104 semaines de traitement, le pourcentage de patients sans progression (variation du score total de Sharp modifié par rapport à la valeur de base $\leq 0,5$) était significativement supérieur avec le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate (respectivement 63,8 % et 61,2 %) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4 % et 33,5 %, $p < 0,001$) et l'adalimumab en monothérapie (respectivement 50,7 %, $p < 0,002$ et 44,5 %, $p < 0,001$).

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, la variation moyenne du score total de Sharp modifié à 10 ans par rapport à la valeur de base a été de 10,8 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le méthotrexate en monothérapie, 9,2 chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'adalimumab en monothérapie et 3,9 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate. Les proportions correspondantes de patients ne présentant pas de progression radiographique ont été respectivement de 31,3 %, 23,7 % et 36,7 %.

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

La qualité de vie en rapport avec la santé et la fonction physique ont été évaluées au moyen de l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Évaluation de l'état de Santé (Health Assessment Questionnaire, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal de jugement pré-spécifié à la 52^e semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/tous les schémas posologiques d'administration d'adalimumab ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6^e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/tous les schémas posologiques d'administration d'adalimumab, avec des valeurs des composantes physiques (PCS) statistiquement significatives, ainsi que des scores de douleur et de vitalité statistiquement significatifs pour la dose de 40 mg toutes les deux semaines. Dans les trois études dans lesquelles elle a été prise en compte (études I, III et IV sur la PR), on a observé une diminution statistiquement significative de la fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle de traitement pour maladie chronique (FACIT).

Dans l'étude III sur la PR, la plupart des patients ayant obtenu une amélioration des capacités fonctionnelles et ayant poursuivi le traitement ont maintenu cette amélioration jusqu'à la semaine 520 (120 mois) du traitement en ouvert. L'amélioration de la qualité de vie a été mesurée jusqu'à la semaine 156 (36 mois) et l'amélioration a été maintenue au cours de cette période.

Dans l'étude V sur la PR, l'amélioration de l'indice d'invalidité HAQ et la composante physique du SF 36 s'est montrée beaucoup plus importante ($p < 0,001$) pour l'association adalimumab/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie d'adalimumab à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les 250 patients ayant terminé l'étude d'extension en ouvert, l'amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue au cours des 10 ans de traitement.

Psoriasis en plaques de l'adulte

L'efficacité et la tolérance de l'adalimumab ont été étudiées lors d'études randomisées menées en double aveugle chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques (intéressant ≥ 10 % de la surface corporelle, avec un indice de sévérité PASI ≥ 12 ou ≥ 10) qui étaient candidats à un traitement systémique ou une photothérapie. Au total, 73 % des patients recrutés dans les études I et II sur le psoriasis avaient déjà reçu un traitement systémique ou une photothérapie. L'efficacité et la tolérance de l'adalimumab ont également été étudiées chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds qui étaient candidats à un traitement systémique dans une étude randomisée en double aveugle (étude III sur le psoriasis).

L'étude I sur le psoriasis (REVEAL) a porté sur 1 212 patients pendant trois périodes de traitement. Durant la période A, les patients recevaient un placebo ou l'adalimumab à la dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg une semaine sur deux à partir d'une semaine après la dose initiale. Au bout de 16 semaines de traitement, les patients ayant obtenu au minimum une réponse PASI 75 (amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport aux valeurs initiales), entraient dans la période B et recevaient 40 mg d'adalimumab en ouvert une semaine sur deux. Les patients dont la réponse restait \geq PASI 75 à la semaine 33 et qui avaient été initialement randomisés pour recevoir le traitement actif pendant la période A, ont à nouveau été randomisés pendant la période C pour recevoir 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ou un placebo pendant 19 semaines supplémentaires. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 18,9 et le score PGA était compris entre « modéré » (53 % des sujets inclus) et « sévère » (41 %), voire « très sévère » (6 %).

L'étude II sur le psoriasis (CHAMPION) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab à celles du méthotrexate et d'un placebo chez 271 patients. Les patients ont reçu un placebo, une dose initiale de MTX à 7,5 mg, augmentée ensuite jusqu'à la semaine 12, la dose maximale étant de 25 mg, ou bien une dose initiale de 80 mg d'adalimumab suivie de 40 mg une semaine sur deux (en commençant une semaine après la semaine initiale) pendant 16 semaines. On ne dispose d'aucune donnée concernant la comparaison entre l'adalimumab et le MTX au-delà de 16 semaines de traitement. Chez les patients sous MTX ayant atteint une réponse \geq PASI 50 à la semaine 8 et/ou 12, la posologie n'était pas augmentée davantage. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 19,7 et le score PGA initial allait de « léger » (< 1 %) à « modéré » (48 %), « sévère » (46 %) et « très sévère » (6 %).

Les patients ayant participé aux études de phase 2 et de phase 3 dans le psoriasis étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en ouvert, dans laquelle l'adalimumab était administré pendant au moins 108 semaines supplémentaires.

Un des principaux critères d'évaluation des études I et II sur le psoriasis était le pourcentage de patients ayant atteint une réponse PASI 75 entre l'inclusion et la semaine 16 (voir Tableaux 12 et 13).

Tableau 12
Étude I sur le psoriasis (REVEAL) - Résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg 1 sem/2 N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA : clair/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Le pourcentage de patients atteignant une réponse PASI 75 a été calculé comme un taux ajusté en fonction du centre d'étude

^b $p < 0,001$, adalimumab vs placebo

Tableau 13
Étude II sur le psoriasis (CHAMPION)
Résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg 1 sem/2 N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: clair/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab vs placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab vs méthotrexate

^c $p < 0,01$ adalimumab vs placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab vs méthotrexate

Dans l'étude I sur le psoriasis, 28 % des patients ayant présenté une réponse PASI 75 et randomisés à nouveau pour recevoir le placebo à la semaine 33 et 5 % de ceux poursuivant le traitement par l'adalimumab ($p < 0,001$), ont présenté « une diminution de la réponse appropriée » (score PASI entre la semaine 33 et la semaine 52 (incluse) se traduisant par une réponse $< \text{PASI } 50$ par rapport à l'inclusion, avec un minimum d'augmentation de 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33). Parmi les patients présentant une diminution de la réponse appropriée après la re-randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l'étude d'extension ouverte, 38 % (25/66) et 55 % (36/66) ont retrouvé une réponse PASI 75 au bout de respectivement 12 et 24 semaines.

Un total de 233 patients répondeurs PASI 75 à la semaine 16 et à la semaine 33 ont reçu un traitement en continu par l'adalimumab pendant 52 semaines dans l'étude I et ont poursuivi le traitement par l'adalimumab dans l'étude d'extension en ouvert. Le taux de réponse PASI 75 et PGA clair ou minimal chez ces patients étaient respectivement de 74,7 % et 59,0 %, après 108 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (total de 160 semaines). Dans une analyse où tous les patients sortis d'essai pour effets indésirables ou pour manque d'efficacité ou pour lesquels la dose a été augmentée, ont été considérés comme non-répondeurs, le taux de réponse PASI 75 et PGA clair ou minimal chez ces patients étaient respectivement de 69,6 % et 55,7 %, après 108 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (total de 160 semaines).

Un total de 347 patients répondeurs stables ont participé à une évaluation d'interruption de traitement et de retraitement dans une étude d'extension en ouvert. Durant la période d'interruption de traitement, les symptômes du psoriasis sont réapparus au cours du temps avec un délai médian de rechute (régression vers un PGA « modéré » ou plus sévère) d'environ 5 mois. Aucun patient n'a présenté de rebond durant la phase d'interruption de traitement. 76,5 % (218/285) des patients qui sont entrés dans la période de retraitement ont eu une réponse PGA « clair » ou « minimal » après 16 semaines de retraitement, indépendamment du fait qu'ils aient rechuté ou non durant l'interruption de traitement (69,1 % [123/178] pour les patients qui ont rechuté durant la période d'interruption et 88,8 % [95/107]

pour les patients qui n'ont pas rechuté durant la période d'interruption). Un profil de tolérance similaire a été observé durant le retraitement et avant l'interruption de traitement.

L'index dermatologique de qualité de vie DLQI (Dermatology Life Quality Index) a mis en évidence des améliorations significatives à la semaine 16 par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo (études I et II) et au MTX (étude II). Dans l'étude I, les améliorations des scores résumés des composantes physiques et psychologiques du SF-36 étaient également significatives par rapport au placebo.

Dans une étude d'extension en ouvert chez les patients ayant dû augmenter les doses (de 40 mg une semaine sur deux à 40 mg toutes les semaines) en raison d'une réponse PASI inférieure à 50 %, 26,4 % (92/349) et 37,8 % (132/349) des patients ont atteint une réponse PASI 75 à la semaine 12 et à la semaine 24, respectivement.

L'étude III dans le psoriasis (REACH) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab *versus* placebo chez 72 patients présentant un psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab suivi par 40 mg toutes les 2 semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. À la semaine 16, une proportion statistiquement significative plus importante de patients ayant reçu l'adalimumab ont atteint un PGA « clair » ou « pratiquement clair » pour les mains et/ou les pieds par rapport à ceux qui ont reçu le placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, respectivement [p = 0,014]).

L'étude IV dans le psoriasis a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab *versus* placebo chez 217 patients adultes atteints de psoriasis unguéal modéré à sévère. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab, suivie par 40 mg toutes les deux semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou un placebo pendant 26 semaines suivi d'un traitement par adalimumab en ouvert pendant 26 semaines supplémentaires. L'évaluation du psoriasis unguéal a été faite sur la base de l'indice modifié de sévérité du psoriasis unguéal (mNAPSI, *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), de l'évaluation globale par le médecin de la sévérité du psoriasis des ongles des mains (PGA-F, *31 Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) et de l'indice de sévérité du psoriasis unguéal (NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*) (voir Tableau 14). L'adalimumab a démontré un bénéfice dans le traitement des patients atteints de psoriasis unguéal présentant différents degrés d'atteinte cutanée (Surface Corporelle Atteinte SCA \geq 10 % (60 % des patients) et SCA < 10 % et \geq 5 % (40 % des patients)).

Tableau 14
Étude IV sur le psoriasis. Résultats d'efficacité à 16, 26 et 52 semaines

Critères	Semaine 16 contrôlée <i>versus</i> placebo		Semaine 26 contrôlée <i>versus</i> placebo		Semaine 52 en ouvert
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 109	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F clear/minimal et \geq 2-grade d'amélioration (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Pourcentage de variation du NAPSI des ongles des mains total (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumab vs placebo

Les patients traités par l'adalimumab ont montré des améliorations statistiquement significatives du DLQI à la semaine 26 par rapport au groupe placebo.

Hidrosadénite suppurée de l'adulte

La sécurité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées au cours d'études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo et d'une étude d'extension en ouvert chez des patients adultes atteints d'hidrosadénite suppurée (HS) modérée à sévère ayant présenté une intolérance, une contre-indication ou une réponse insuffisante à un traitement antibiotique systémique de 3 mois minimum. Les patients des études HS-I et HS-II présentaient une maladie de stade II ou III selon la classification de Hurley, avec au moins 3 abcès ou nodules inflammatoires.

L'étude HS-I (PIONEER I) a évalué 307 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou l'adalimumab à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. L'utilisation concomitante d'antibiotiques n'était pas autorisée au cours de l'étude. Après 12 semaines de traitement, les patients traités par l'adalimumab au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l'un des 3 groupes de traitement (adalimumab 40 mg toutes les semaines, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe adalimumab 40 mg toutes les semaines de la période B.

L'étude HS-II (PIONEER II) a évalué 326 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou l'adalimumab à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. 19,3 % des patients ont poursuivi pendant la durée de l'étude le traitement antibiotique oral qu'ils avaient à l'inclusion. Après 12 semaines de traitement, les patients traités par l'adalimumab au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l'un des 3 groupes de traitement (adalimumab 40 mg toutes les semaines, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe placebo de la période B.

Les patients des études HS-I et HS-II étaient éligibles à l'inclusion dans une étude d'extension en ouvert au cours de laquelle l'adalimumab 40 mg était administré toutes les semaines. L'exposition moyenne dans toute la population sous adalimumab était de 762 jours. Tout au long des 3 études, les patients ont utilisé quotidiennement un antiseptique local sur leurs lésions.

Réponse clinique

La réduction des lésions inflammatoires et la prévention de l'aggravation des abcès et des fistules drainantes ont été évaluées à l'aide du score de réponse clinique dans l'hidrosadénite suppurée (HiSCR : réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès ni du nombre de fistules drainantes par rapport aux valeurs à l'inclusion). La réduction de la douleur cutanée liée à l'HS a été évaluée à l'aide d'une échelle numérique chez les patients de l'étude qui présentaient à l'inclusion un score initial supérieur ou égal à 3 sur une échelle de 11 points.

À la semaine 12, il y a eu significativement plus de répondeurs HiSCR dans le groupe adalimumab comparativement au groupe placebo. À la semaine 12 de l'étude HS-II, un pourcentage significativement plus élevé de patients a obtenu une réduction cliniquement significative de la douleur liée à l'HS (voir tableau 15). Les patients traités par l'adalimumab présentaient une réduction significative du risque de poussée de la maladie au cours des 12 premières semaines de traitement.

Tableau 15
Résultats d'efficacité à 12 semaines, études HS-I et HS-II

	Etude HS-I		Etude HS-II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg par semaine	Placebo	Adalimumab 40 mg par semaine
HiSCR^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
Réduction ≥ 30 % de la douleur cutanée^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**

* p < 0,05, **p < 0,001, adalimumab *versus* placebo

^aChez tous les patients randomisés

^bChez les patients présentant un score de la douleur cutanée à l'inclusion ≥ 3, sur la base d'une échelle numérique de 0-10, avec 0 = aucune douleur cutanée et 10 = pire douleur cutanée imaginable

Le traitement par l'adalimumab 40 mg toutes les semaines a réduit significativement le risque d'aggravation des abcès et fistules drainantes. Au cours des 12 premières semaines des études HS-I et HS-II, environ deux fois plus de patients du groupe placebo ont présenté une aggravation des abcès (23,0 % versus 11,4 %, respectivement) et des fistules drainantes (30,0 % versus 13,9 %, respectivement), comparativement aux groupes adalimumab.

Versus placebo, des améliorations plus importantes entre l'inclusion et la semaine 12 ont été observées en termes de qualité de vie liée à la santé spécifique à la peau mesurée par l'indice de qualité de vie dermatologique (DLQI ; études HS-I et HS-II), de satisfaction globale du patient par rapport à son traitement médicamenteux mesurée par le questionnaire de satisfaction relative au traitement médicamenteux (TSQM ; études HS-I et HS-II), et de santé physique mesurée par la composante physique du score SF-36 (étude HS-I).

Chez les patients présentant au moins une réponse partielle à la semaine 12, traités par l'adalimumab 40 mg administré toutes les semaines, le taux de réponse clinique HiSCR à la semaine 36 était plus élevé chez les patients recevant l'adalimumab toutes les semaines par rapport aux patients chez lesquels la fréquence d'administration était réduite à toutes les deux semaines ou chez lesquels le traitement était interrompu (voir tableau 16).

Tableau 16
Pourcentage de patients^a répondeurs HiSCR^b aux semaines 24 et 36 après re-randomisation des traitements à la semaine 12, patients issus du groupe sous adalimumab toutes les semaines

	Placebo (arrêt du traitement) N = 73	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 70	Adalimumab 40 mg par semaine N = 70
Semaine 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Semaine 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^aPatients ayant présenté au moins une réponse partielle au traitement par adalimumab 40 mg par semaine après 12 semaines

^bLes patients répondant aux critères spécifiés dans le protocole en termes de perte de réponse ou d'absence d'amélioration devaient sortir de l'étude et étaient comptabilisés comme non-répondeurs

Parmi les patients présentant au moins une réponse partielle à la semaine 12 et traités en continu par l'adalimumab toutes les semaines, le taux de répondeurs HiSCR était de 68,3 % à la semaine 48 et de 65,1 % à la semaine 96. Le traitement à long terme par adalimumab 40 mg une fois par semaine pendant 96 semaines n'a pas révélé de nouveaux signaux de sécurité.

Parmi les patients dont le traitement par l'adalimumab a été interrompu à la semaine 12 dans les études HS-I et HS-II, le taux de répondeurs HiSCR 12 semaines après la ré-introduction de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines était revenu à des valeurs similaires à celles observées avant l'interruption du traitement (56,0 %).

Maladie de Crohn de l'adulte

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées chez plus de 1 500 patients ayant une maladie de Crohn modérée à sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn [Crohn's Disease Activity Index (CDAI)] ≥ 220 et ≤ 450) dans des études randomisées, en double aveugle, *versus* placebo. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 80 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

L'induction d'une rémission clinique (définie par un indice CDAI < 150) a été évaluée dans deux études, l'étude I sur la MC (CLASSIC I) et l'étude II sur la MC (GAIN). Dans l'étude I sur la MC, 299 patients non précédemment traités par un anti-TNF ont été randomisés vers l'un des quatre groupes de traitement de l'étude ; placebo aux semaines 0 et 2, 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2, et 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2. Dans l'étude II sur la MC, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 soit un placebo aux semaines 0 et 2. Les non-répondeurs primaires ont été exclus des études et ces patients n'ont par conséquent pas fait l'objet d'autres évaluations.

Le maintien de la rémission clinique a été évalué dans l'étude III sur la MC (CHARM). Dans l'étude III sur la MC, 854 patients ont reçu en ouvert 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. À la semaine 4, les patients ont été randomisés pour recevoir 40 mg toutes les deux semaines ou 40 mg toutes les semaines soit un placebo pour une durée totale de 56 semaines. Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI ≥ 70) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément de ceux n'ayant pas présenté de réponse clinique à la semaine 4. La diminution progressive des corticoïdes était autorisée après la semaine 8.

Les taux d'induction d'une rémission et de réponse enregistrés dans les études I et II sur la MC sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17
Induction d'une rémission clinique et d'une réponse
(pourcentage de patients)

	Étude I sur la MC : patients naïfs d'infliximab			Étude II sur la MC : patients précédemment traités par l'infliximab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Semaine 4					
Rémission clinique	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Réponse clinique (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Toutes les valeurs de *p* correspondent à des comparaisons appariées des pourcentages pour adalimumab *versus* placebo

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Des taux de rémission similaires ont été observés pour les schémas d'induction 160/80 mg et 80/40 mg à la semaine 8 et les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe 160/80 mg.

Dans l'étude III sur la MC, 58 % (499/854) des patients présentaient une réponse clinique à la semaine 4 et ont été évalués dans l'analyse principale. Parmi les patients présentant une réponse clinique à la semaine 4, 48 % avaient été préalablement exposés à un autre traitement anti-TNF. Les taux de maintien de la rémission et de réponse sont présentés dans le tableau 18. Les résultats de rémission clinique sont restés relativement constants, indépendamment de l'exposition antérieure éventuelle à un anti-TNF.

Les hospitalisations et les interventions chirurgicales liées à la maladie ont été réduites de manière statistiquement significative avec l'adalimumab comparé au placebo à la semaine 56.

Tableau 18
Maintien de la rémission clinique et de la réponse
(pourcentage de patients)

	Placebo	40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines	40 mg d'adalimumab toutes les semaines
Semaine 26	N = 170	N = 172	N = 157
Rémission clinique	17 %	40 %*	47 %*
Réponse clinique (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patients en rémission sans corticoïdes depuis \geq 90 jours ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Semaine 56	N = 170	N = 172	N = 157
Rémission clinique	12 %	36 %*	41 %*
Réponse clinique (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patients en rémission sans corticoïdes depuis \geq 90 jours ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ pour adalimumab *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

** $p < 0,02$ pour adalimumab *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43 % des patients recevant un traitement d'entretien par l'adalimumab ont répondu à la semaine 12 contre 30 % des patients recevant le placebo en traitement d'entretien. Ces résultats suggèrent que certains patients n'ayant pas répondu à la semaine 4 bénéficient de la poursuite du traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines n'est pas significativement associée à plus de réponses (voir rubrique 4.2).

117/276 patients de l'étude I sur la MC et 272/777 patients des études II et III sur la MC ont été suivis pendant au moins 3 ans de traitement en ouvert par l'adalimumab. 88 et 189 patients, respectivement, sont restés en rémission clinique. La réponse clinique (CR-100) a été maintenue chez 102 et 233 patients, respectivement.

Qualité de vie

Dans les études I et II sur la MC, une amélioration statistiquement significative du score total du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ) spécifique de la maladie a été obtenue à la semaine 4 chez les patients traités par l'adalimumab 80/40 mg et 160/80 mg *versus* placebo et également aux semaines 26 et 56 dans l'étude III sur la MC ainsi que dans tous les groupes traités par l'adalimumab *versus* placebo.

Uvéite chez l'adulte

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées chez des patients adultes atteints d'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de panuvéite, à l'exclusion des patients présentant une uvéite antérieure isolée, dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (UV I et II). Les patients recevaient un placebo ou l'adalimumab à la dose initiale de 80 mg puis de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'administration concomitante d'un immunosuppresseur non biologique à dose stable était autorisée.

L'étude UV I a évalué 217 patients présentant une uvéite active malgré un traitement par corticoïdes (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 60 mg/jour). Au moment de l'inclusion dans l'étude, tous les patients ont reçu une dose de 60 mg/jour de prednisone pendant deux semaines, progressivement réduite selon un schéma standardisé jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 15.

L'étude UV II a évalué 226 patients présentant une uvéite inactive nécessitant une corticothérapie chronique (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 35 mg/jour) au moment de l'inclusion dans l'étude pour contrôler leur maladie. La dose de corticoïdes était progressivement réduite selon un schéma standardisé jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 19.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était le « délai de survenue de la rechute ». La rechute était définie par un critère composite basé sur la présence de lésions vasculaires rétiniennes et/ou chorioretiniennes inflammatoires, le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, l'inflammation vitréenne et la meilleure acuité visuelle corrigée.

Les patients ayant terminé les études UV I et UV II étaient éligible pour participer à une étude d'extension à long terme non contrôlée d'une durée initialement prévue de 78 semaines. Les patients ont été autorisés à continuer à prendre le médicament de l'étude au-delà de la semaine 78 jusqu'à ce qu'ils aient accès à l'adalimumab.

Réponse clinique

Les résultats des deux études ont mis en évidence une réduction statistiquement significative du risque de rechute chez les patients traités par l'adalimumab comparativement aux patients recevant le placebo (voir tableau 19). Les deux études ont montré un effet précoce et durable sur le taux de rechute sous adalimumab comparativement au placebo (voir figure 1).

Tableau 19
Délai de survenue de la rechute dans les études UV I et UV II

Analyse traitement	N	Rechute N (%)	Délai médian de survenue de la rechute (mois)	HR ^a	IC à 95 % pour le HR ^a	Valeur de <i>p</i> ^b
Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 6 dans l'étude UV I						
Analyse principale (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 ; 0,70	< 0,001
Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 2 dans l'étude UV II						
Analyse principale (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39 ; 0,84	0,004

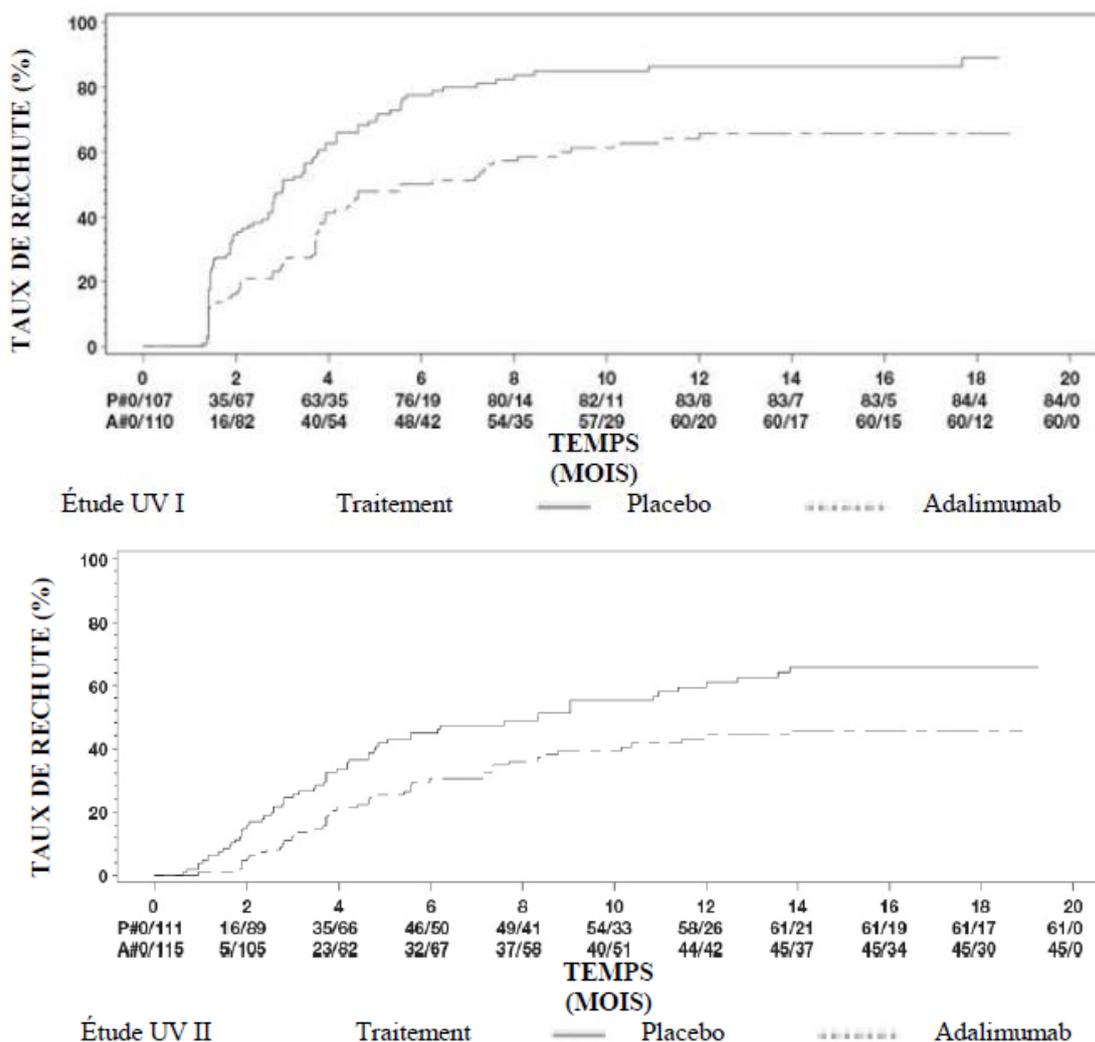
Remarque : la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

^a HR pour l'adalimumab *versus* placebo par une analyse de régression à risque proportionnel ajusté sur le traitement

^b Valeur *p* bilatérale selon le test de log-rank

^c NE = non estimable. Moins de la moitié des patients à risque ont présenté un événement

Figure 1
Courbes de Kaplan-Meier illustrant le délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II)



Remarque : P# = Placebo (nombre d'événements/nombre de patients à risque) ; A# = adalimumab (nombre d'événements/nombre de patients à risque).

Dans l'étude UV I, des différences statistiquement significatives en faveur de l'adalimumab *versus* placebo ont été observées pour chaque composante du critère de rechute. Dans l'étude UV II, des différences statistiquement significatives ont été observées pour l'acuité visuelle, toutes les autres composantes étaient cependant numériquement en faveur de l'adalimumab.

Sur les 424 patients inclus dans l'extension à long-terme non contrôlée des études UV I et UV II, 60 patients ont été considérés inéligibles (par exemple, en raison de déviations ou en raison de complications secondaires à une rétinopathie diabétique, suite à une chirurgie de la cataracte ou une vitrectomie) et ont été exclus de l'analyse des critères primaires d'efficacité. Sur les 364 patients restants, 269 patients évaluable (74 %) ont été traités pendant 78 semaines en ouvert par l'adalimumab. Sur la base des données observées, 216 (80,3 %) étaient en phase de quiescence (absence de lésions inflammatoires actives, Tyndall cellulaire $\leq 0,5+$, inflammation du vitré de grade $\leq 0,5+$) avec corticothérapie concomitante à une dose $\leq 7,5$ mg par jour, et 178 (66,2 %) étaient en phase de quiescence sans corticoïdes. La meilleure acuité visuelle corrigée était soit améliorée soit maintenue (détérioration < 5 lettres) pour 88,6 % des yeux évalués à la semaine 78. Les données au-delà de la semaine 78 concordaient globalement avec ces résultats, mais le nombre de sujets inclus a diminué après cette période. Dans l'ensemble, parmi les patients sortis de l'étude, 18 % ont arrêté

l'étude en raison d'événements indésirables et 8 % en raison d'une réponse insuffisante au traitement par l'adalimumab.

Qualité de vie

Les résultats rapportés par les patients en termes de qualité de vie liée à la fonction visuelle ont fait l'objet d'une évaluation dans les deux études cliniques, à l'aide du questionnaire de qualité de vie NEI VFQ-25. La majorité des sous-scores étaient numériquement en faveur de l'adalimumab, avec des différences moyennes statistiquement significatives en termes de vision générale, douleur oculaire, vision de près, santé mentale, et de score total dans l'étude UV I, et en termes de vision générale et santé mentale dans l'étude UV II. Les effets sur la qualité de vie liée à la fonction visuelle n'étaient pas numériquement en faveur de l'adalimumab pour le sous-score vision des couleurs dans l'étude UV I et pour les sous-scores vision des couleurs, vision périphérique et vision de près dans l'étude UV II.

Immunogénicité

Des anticorps anti-adalimumab peuvent se développer pendant le traitement par l'adalimumab. La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'effets indésirables.

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans deux études (AJIp I et II) chez des enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active ou une AJI d'évolution polyarticulaire, qui présentaient différentes formes de début de la maladie (le plus souvent polyarthrite avec facteur rhumatoïde négatif ou positif et oligoarthrite étendue).

AJIp I

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle en groupes parallèles menée chez 171 enfants (de 4 à 17 ans) présentant une AJI polyarticulaire. Dans la phase de pré-inclusion en ouvert (PI-O), les patients ont été stratifiés en deux groupes : patients traités par MTX (méthotrexate) ou non traités par MTX. Les patients de la strate « sans MTX » étaient naïfs de traitement ou le MTX avait été arrêté deux semaines au moins avant l'administration du médicament à l'étude. Les patients sont restés sous doses stables d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou de prednisone ($\leq 0,2$ mg/kg/jour ou 10 mg/jour au maximum). Dans la phase de pré-inclusion en ouvert, tous les patients ont reçu 24 mg/m² d'adalimumab, jusqu'à un maximum de 40 mg, toutes les deux semaines pendant 16 semaines. Le tableau 20 présente la distribution des patients par âge et doses minimales, médianes et maximales reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert.

Tableau 20
Distribution des patients par âge et doses d'adalimumab reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert

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

Les patients présentant une réponse ACR 30 pédiatrique en semaine 16 étaient éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle (DA) et ils ont reçu l'adalimumab à raison de 24 mg/m² jusqu'à un maximum de 40 mg ou le placebo toutes les deux semaines pendant 32 semaines de plus ou jusqu'à une poussée de la maladie. Une poussée était définie comme une aggravation d'au moins 30 % d'au moins 3 des 6 critères du score ACR pédiatrique, la présence d'au moins deux articulations actives et une amélioration supérieure à 30 % d'un critère seulement sur les six. Après 32 semaines ou au moment d'une poussée de la maladie, les patients étaient éligibles pour entrer dans la phase d'extension en ouvert.

Tableau 21
Réponses ACR 30 pédiatrique dans l'étude de l'AJI

Strate	MTX		Sans MTX	
Phase				
Pré-inclusion en ouvert de 16 semaines				
Réponse ACR 30 Péd. (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Critères d'efficacité				
Double aveugle de 32 semaines	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Poussées de la maladie à la fin des 32 semaines ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Délai médian jusqu'à une poussée de la maladie	> 32 semaines	20 semaines	> 32 semaines	14 semaines

^a Réponses ACR Péd. 30/50/70 en semaine 48 significativement plus élevées que celles des patients sous placebo.

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Chez les sujets qui avaient répondu en semaine 16 (n = 144), les réponses ACR Pédiatrique 30/50/70/90 ont été maintenues pendant des durées allant jusqu'à six ans dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui avaient reçu l'adalimumab pendant toute l'étude. Dix-neuf patients dont 11 du groupe d'âge de 4 à 12 ans et 8 du groupe d'âge de 13 à 17 ans ont été traités pendant 6 ans ou plus.

Les réponses globales ont été généralement supérieures et le nombre de patients ayant développé des anticorps a été plus faible avec l'association adalimumab plus MTX qu'avec l'adalimumab en monothérapie. En tenant compte de ces résultats, l'adalimumab est recommandé en association avec le MTX et en monothérapie chez les patients pour lesquels le traitement par MTX est inadapté (voir rubrique 4.2).

AJIp II

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude ouverte, multicentrique chez 32 enfants (âgés de 2 à 4 ans ou âgés de 4 ans et plus, de poids < 15 kg) présentant une AJI polyarticulaire modérément à sévèrement active. Les patients ont reçu l'adalimumab à la dose de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 20 mg en une seule injection sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant au moins 24 semaines. Durant l'étude, la plupart des patients avaient un traitement concomitant par MTX, une plus faible proportion avait des corticoïdes ou des AINS.

À la semaine 12 et à la semaine 24, la réponse ACR 30 Pédiatrique était de 93,5 % et de 90,0 %, respectivement, en utilisant les données observées. La proportion de patients avec ACR 50/70/90 Pédiatrique à la semaine 12 et à la semaine 24 était de 90,3 %/ 61,3 %/38,7 % et 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivement. Parmi ceux ayant répondu (ACR 30 Pédiatrique) à la semaine 24 (n = 27 sur les 30 patients), la réponse ACR 30 Pédiatrique était maintenue jusqu'à

60 semaines dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui ont reçu l'adalimumab durant toute cette période. Globalement, 20 patients ont été traités pendant 60 semaines ou plus.

Arthrite liée à l'enthésite

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée en double aveugle chez 46 patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) présentant une arthrite liée à l'enthésite modérée. Les patients ont été randomisés pour recevoir, toutes les deux semaines pendant 12 semaines, soit une dose d'adalimumab de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 40 mg, soit un placebo. La phase en double aveugle a été suivie d'une phase en ouvert durant laquelle les patients recevaient une dose d'adalimumab de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 40 mg toutes les deux semaines par voie sous-cutanée pendant 192 semaines supplémentaires. Le critère d'évaluation principal était la variation en pourcentage du nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite (gonflement non lié à une malformation ou articulations avec perte de mouvement et douleur et/ou sensibilité) entre l'inclusion et la semaine 12. Une réduction moyenne de -62,6 % (variation médiane : -88,9 %) a été observée chez les patients traités par l'adalimumab par rapport à -11,6 % (variation médiane : -50,0 %) chez les patients recevant le placebo. L'amélioration relative au nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite a été maintenue au cours de la phase en ouvert jusqu'à la semaine 156 pour les 26 patients sur les 31 (84 %) du groupe adalimumab qui sont restés dans l'étude. Une amélioration clinique, mais non statistiquement significative a été observée chez la majorité des patients pour les critères secondaires tels que le nombre de sites d'enthésite, le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, et la réponse selon les critères ACR 50 et 70 pédiatriques.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

L'efficacité de l'adalimumab a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée en double aveugle chez 114 patients pédiatriques âgés de 4 ans et plus présentant un psoriasis en plaques chronique sévère (défini par un score PGA \geq 4 ou une atteinte de la surface corporelle $>$ 20 % ou $>$ 10 % avec des lésions très épaisses ou un score PASI \geq 20 ou \geq 10 avec atteinte cliniquement significative du visage, des organes génitaux ou des mains et/ou pieds) qui n'était pas suffisamment contrôlé par un traitement topique et l'héliothérapie ou la photothérapie.

Les patients ont reçu de l'adalimumab à la dose de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines (jusqu'à 40 mg), ou 0,4 mg/kg toutes les deux semaines (jusqu'à 20 mg) ou le méthotrexate à la dose de 0,1 à 0,4 mg/kg une fois par semaine (jusqu'à 25 mg). À la semaine 16, il y a eu plus de répondeurs (par ex. PASI 75) chez les patients randomisés dans le groupe adalimumab 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par rapport aux patients randomisés dans le groupe adalimumab 0,4 mg/kg toutes les deux semaines ou le MTX.

Tableau 22
Psoriasis en plaques pédiatrique – résultats d'efficacité à 16 semaines

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines N = 38
PASI 75^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA : clair/minimal^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = méthotrexate

^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

Chez les patients ayant obtenu un score PASI 75 et un score PGA « clair ou minimal », le traitement a été arrêté pendant une durée allant jusqu'à 36 semaines et ils ont été suivis pour détecter une perte de contrôle de la maladie (c'est-à-dire une aggravation d'au moins 2 grades du score PGA). Les patients ont ensuite été retraités par l'adalimumab 0,8 mg/kg toutes les deux semaines pendant 16 semaines supplémentaires et les taux de réponse observés pendant le retraitement ont été comparables à ceux

rapportés pendant la phase en double aveugle antérieure : réponse PASI 75 chez 78,9 % des patients (15 sur 19) et score PGA « clair ou minimal » chez 52,6 % (10 sur 19).

Dans la phase en ouvert de l'étude, les réponses PASI 75 et PGA « clair ou minimal » ont été maintenues pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines supplémentaires sans nouveaux signaux de sécurité.

Hidrosadénite suppurée de l'adolescent

Il n'existe pas d'essai clinique conduit avec l'adalimumab chez des adolescents atteints d'HS. L'efficacité de l'adalimumab pour le traitement des adolescents atteints d'HS est prédite sur la base de l'efficacité et de la relation exposition-réponse démontrées chez des patients adultes atteints d'HS ainsi que de la probabilité que l'évolution de la maladie, sa physiopathologie et les effets du médicament soient sensiblement similaires à ceux observés chez les adultes aux mêmes niveaux d'exposition. La tolérance de la dose recommandée d'adalimumab chez les adolescents atteints d'HS est basée sur le profil de tolérance de l'adalimumab dans ses indications croisées chez les adultes et chez les patients pédiatriques à des doses similaires ou plus fréquentes (voir rubrique 5.2).

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab dans le traitement d'induction et le traitement d'entretien à des doses déterminées en fonction du poids (< 40 kg ou ≥ 40 kg) chez 192 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (inclus), présentant une maladie de Crohn (MC) modérée à sévère (définie par un indice d'activité de la maladie de Crohn chez l'enfant [Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)] > 30). Les patients devaient ne pas avoir répondu à un traitement conventionnel de la MC (comprenant un corticoïde et/ou un immunomodulateur). Les patients pouvaient également ne plus répondre ou être intolérants à l'infliximab.

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction en ouvert à une dose déterminée en fonction de leur poids initial : 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 pour les patients de poids ≥ 40 kg et respectivement 80 mg et 40 mg pour les patients de poids < 40 kg.

À la semaine 4, les patients ont été randomisés selon un rapport 1/1, en fonction de leur poids à cette date, pour recevoir le schéma posologique d'entretien soit à dose faible soit à dose standard, comme le montre le tableau 23.

Tableau 23
Schéma posologique d'entretien

Poids du patient	Dose faible	Dose standard
< 40 kg	10 mg toutes les deux semaines	20 mg toutes les deux semaines
≥ 40 kg	20 mg toutes les deux semaines	40 mg toutes les deux semaines

Résultats d'efficacité

Le critère de jugement principal de l'étude était la rémission clinique à la semaine 26, définie par un score PCDAI ≤ 10.

Les taux de rémission clinique et de réponse clinique (définie par une réduction du score PCDAI d'au moins 15 points par rapport à la valeur initiale) sont présentés dans le tableau 24. Les taux d'arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs sont présentés dans le tableau 25.

Tableau 24
Étude sur la MC pédiatrique
Rémission et réponse clinique (PCDAI)

	Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines N = 93	Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines N = 95	Valeur de <i>p</i>*
Semaine 26			
Rémission clinique	38,7 %	28,4 %	0,075
Réponse clinique	59,1 %	48,4 %	0,073
Semaine 52			
Rémission clinique	33,3 %	23,2 %	0,100
Réponse clinique	41,9 %	28,4 %	0,038

* Valeur de *p* pour la comparaison dose standard *versus* dose faible.

Tableau 25
Étude sur la MC pédiatrique
Arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs et fermeture des fistules

	Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines	Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines	Valeur de <i>p</i>¹
Arrêt des corticoïdes	N = 33	N = 38	
Semaine 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semaine 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Arrêt des immunomodulateurs²	N = 60	N = 57	
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fermeture des fistules³	N = 15	N = 21	
Semaine 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semaine 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ Valeur de *p* pour la comparaison dose standard *versus* dose faible

² Le traitement immunosuppresseur ne pouvait être arrêté qu'à partir de la semaine 26, à la libre appréciation de l'investigateur, si le patient répondait au critère de réponse clinique

³ Définie comme la fermeture de toutes les fistules, à au moins 2 visites consécutives après la visite initiale

Des augmentations statistiquement significatives (amélioration) de l'indice de masse corporelle et de la vitesse de croissance staturale ont été observées dans les deux groupes de traitement entre la visite initiale et les semaines 26 et 52.

Des améliorations statistiquement et cliniquement significatives par rapport à la visite initiale ont également été observées dans les deux groupes de traitement pour les paramètres de qualité de vie (y compris IMPACT III).

Cent patients (n = 100) issus de l'étude sur la MC pédiatrique ont été inclus dans une étude d'extension à long terme, en ouvert. Après 5 ans de traitement par l'adalimumab, 74,0 % (37/50) des 50 patients restant dans l'étude continuaient à être en rémission clinique et 92,0 % (46/50) des patients continuaient à être en réponse clinique selon le score PCDAI.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée chez 93 patients âgés de 5 à 17 ans et atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score endoscopique de 2 à 3 points, confirmé par une endoscopie évaluée par une relecture centralisée) qui présentaient une

réponse inadéquate ou une intolérance au traitement conventionnel. Environ 16 % des patients de l'étude étaient en échec d'un précédent traitement par anti-TNF. Les patients recevant des corticoïdes au moment de l'inclusion ont été autorisés à diminuer progressivement leur traitement par corticoïdes après la semaine 4.

Au cours de la période d'induction de l'étude, 77 patients ont été randomisés (3:2) pour recevoir un traitement en double aveugle par adalimumab à une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ; ou une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, un placebo à la semaine 1 et une dose de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2. Les deux groupes ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6. Suite à un amendement de l'étude, 16 patients ont reçu un traitement en ouvert par adalimumab à la dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2.

À la semaine 8, 62 patients ayant présenté une réponse clinique selon le score Mayo partiel (SMP ; définie comme une diminution du SMP ≥ 2 points et ≥ 30 % par rapport à la valeur initiale) ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien en double aveugle par adalimumab à une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine, ou une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines. Après l'amendement, 12 patients ayant présenté une réponse clinique d'après le SMP ont été randomisés pour recevoir un placebo, mais ces derniers n'ont pas été inclus dans l'analyse principale d'efficacité.

Une poussée de la maladie était définie comme une augmentation du SMP d'au moins 3 points (pour les patients présentant un SMP de 0 à 2 à la semaine 8), d'au moins 2 points (pour les patients présentant un SMP de 3 à 4 à la semaine 8), ou d'au moins 1 point (pour les patients présentant un SMP de 5 à 6 à la semaine 8).

Les patients dont l'état répondait aux critères de poussée de la maladie à la semaine 12 ou après ont été randomisés pour recevoir une dose de réinduction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) ou une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) et ont conservé leur dose d'entretien respective par la suite.

Résultats d'efficacité

Les co-critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la rémission clinique selon le SMP (définie par un SMP ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1) à la semaine 8, et la rémission clinique selon le score SMT (score Mayo total) (définie par un score Mayo ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1) à la semaine 52 chez les patients ayant obtenu une réponse clinique d'après le SMP à la semaine 8. À la semaine 8, les taux de rémission clinique selon le SMP pour les patients de chaque groupe ayant reçu le traitement d'induction par adalimumab en double aveugle sont présentés dans le tableau 26.

Tableau 26
Rémission clinique selon le SMP à 8 semaines

	Adalimumab^a dose maximale de 160 mg à la semaine 0/ placebo à la semaine 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} dose maximale de 160 mg à la semaine 0 et à la semaine 1 N = 47
Rémission clinique	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
<p>^a Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, placebo à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2</p> <p>^b Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2</p> <p>^c En excluant la dose d'induction en ouvert de l'adalimumab de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2</p> <p>Remarque 1 : les deux groupes du traitement d'induction ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6.</p> <p>Remarque 2 : pour les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 8, le critère d'évaluation est considéré comme n'étant pas atteint.</p>		

À la semaine 52, la rémission clinique selon le SMT chez les patients ayant présenté une réponse clinique à la semaine 8, la réponse clinique selon le SMT (définie comme une diminution du score Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 %) chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8, la cicatrisation de la muqueuse (définie comme un sous-score endoscopique Mayo ≤ 1) chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8, la rémission clinique selon le SMT chez les patients en rémission à la semaine 8, et la proportion de patients en rémission sans corticostéroïdes selon le SMT chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8 ont été évaluées pour les patients ayant reçu de l'adalimumab en double aveugle à la dose d'entretien maximale de 40 mg 1 semaine sur 2 (0,6 mg/kg) et à la dose d'entretien maximale de 40 mg (0,6 mg/kg) chaque semaine (tableau 27).

Tableau 27
Résultats d'efficacité à 52 semaines

	Adalimumab^a dose maximale de 40 mg 1 semaine sur 2 N = 31	Adalimumab^b dose maximale de 40 mg chaque semaine N = 31
Rémission clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Rémission clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Cicatrisation de la muqueuse chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Rémission clinique chez les patients en rémission à la semaine 8 selon le SMP	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Rémission sans corticoids chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine ^c Pour les patients recevant un traitement concomitant par corticoïdes à l'inclusion. Remarque : les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou qui ont été randomisés pour recevoir un traitement de réinduction ou d'entretien ont été considérés comme non répondeurs d'après les critères d'évaluation de la semaine 52.		

Les autres critères d'évaluation exploratoires de l'efficacité comprenaient la réponse clinique selon l'indice d'activité de la rectocolite hémorragique pédiatrique (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (définie comme une diminution de l'indice PUCAI \geq 20 points par rapport à la valeur initiale) et la rémission clinique selon l'indice PUCAI (définie comme un indice PUCAI < 10) à la semaine 8 et à la semaine 52 (tableau 28).

Tableau 28
Résultats des critères d'évaluation exploratoires selon l'indice PUCAI

	Semaine 8	
	Adalimumab^a dose maximale de 160 mg à la semaine 0/ placebo à la semaine 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} dose maximale de 160 mg à la semaine 0 et à la semaine 1 N = 47
Rémission clinique selon l'indice PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Réponse clinique selon l'indice PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Semaine 52	
	Adalimumab^d dose maximale de 40 mg 1 semaine sur 2 N = 31	Adalimumab^e dose maximale de 40 mg chaque semaine N = 31
Rémission clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon l'indice PUCAI	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Réponse clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon l'indice PUCAI	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, placebo à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ^c En excluant la dose d'induction en ouvert de l'adalimumab de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine Remarque 1 : les deux groupes du traitement d'induction ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6. Remarque 2 : pour les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 8, les critères d'évaluation sont considérés comme n'étant pas atteints. Remarque 3 : les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou qui ont été randomisés pour recevoir un traitement de réinduction ou d'entretien ont été considérés comme non répondeurs d'après les critères d'évaluation de la semaine 52.		

Parmi les patients traités par adalimumab qui ont reçu un traitement de réinduction pendant la période d'entretien, 2/6 (33 %) ont présenté une réponse clinique selon le SMT à la semaine 52.

Qualité de vie

Par rapport aux données d'inclusion, des améliorations cliniquement significatives ont été observées au niveau des paramètres IMPACT III et des scores du questionnaire à remplir par le soignant sur la productivité au travail et la limitation des activités (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) dans les groupes traités par adalimumab. Par rapport aux données d'inclusion, des augmentations cliniquement significatives (amélioration) de la vitesse de croissance staturale ont été observées dans les groupes traités par adalimumab, et des augmentations cliniquement significatives (amélioration) de l'indice de masse corporelle ont été observées chez les sujets recevant la dose d'entretien élevée de 40 mg (0,6 mg/kg) maximum chaque semaine.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvéite active

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration sous-cutanée de 24 mg/m² (un maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab (valeurs mesurées des semaines 20 à 48) a été de 5,6 ± 5,6 µg/ml (CV 102 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 10,9 ± 5,2 µg/ml (CV 47,7 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire âgés de 2 à < 4 ans ou âgés de 4 ans et plus d'un poids < 15 kg ayant reçu l'adalimumab à la dose de 24 mg/m², la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab était de 6,0 ± 6,1 µg/ml (CV 101 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 7,9 ± 5,6 µg/ml (CV 71,2 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée d'une dose de 24 mg/m² (un maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées à la semaine 24) a été de 8,8 ± 6,6 µg/ml lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 11,8 ± 4,3 µg/ml en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée de 0,8 mg/kg (un maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques chronique, la concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre de l'adalimumab (moyenne ± ET) était d'environ 7,4 ± 5,8 µg/mL (CV 79 %).

L'exposition à l'adalimumab chez les adolescents atteints d'HS a été prédite en utilisant une modélisation pharmacocinétique de population et une simulation basées sur la pharmacocinétique observée dans des indications croisées chez d'autres patients pédiatriques (psoriasis pédiatrique, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn pédiatrique et arthrite liée à l'enthésite). Le schéma posologique recommandé chez les adolescents atteints d'HS est 40 mg toutes les deux semaines. Comme l'exposition à l'adalimumab peut être modifiée par la masse corporelle, les adolescents avec un poids corporel plus élevé et une réponse insuffisante pourraient bénéficier de la dose recommandée chez l'adulte de 40 mg par semaine.

Chez les enfants et les adolescents atteints de MC modérée à sévère, la dose d'induction de l'adalimumab en ouvert était respectivement de 160/80 mg ou 80/40 mg aux semaines 0 et 2, en fonction d'une valeur seuil de poids de 40 kg. À la semaine 4, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir un traitement d'entretien soit à la dose standard (40/20 mg toutes les deux semaines) soit à la dose faible (20/10 mg toutes les deux semaines) en fonction de leur poids. Les concentrations sériques résiduelles moyennes (± ET) de l'adalimumab obtenues à la semaine 4 ont été de 15,7 ± 6,6 µg/ml chez les patients de poids ≥ 40 kg (160/80 mg) et de 10,6 ± 6,1 µg/ml chez les patients de poids < 40 kg (80/40 mg).

Chez les patients toujours traités, les concentrations résiduelles moyennes (± ET) de l'adalimumab à la semaine 52 étaient de 9,5 ± 5,6 µg/ml dans le groupe traité à la dose standard et de 3,5 ± 2,2 µg/ml dans le groupe traité à la dose faible. Les concentrations résiduelles moyennes ont été maintenues chez les patients ayant continué à recevoir le traitement par l'adalimumab toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Chez les patients dont le schéma posologique est passé de toutes les deux semaines à toutes les semaines, les concentrations sériques moyennes (± ET) de l'adalimumab à la semaine 52 ont été de 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, toutes les semaines) et de 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, toutes les semaines).

L'exposition à l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéite pédiatrique a été prédite en utilisant une modélisation pharmacocinétique de population et une simulation basée sur la pharmacocinétique

observée dans différentes indications pédiatriques (psoriasis pédiatrique, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn pédiatrique et arthrite liée à l'enthésite). Aucune donnée d'exposition clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Les expositions prévisibles indiquent qu'en l'absence de méthotrexate, une dose de charge peut entraîner une augmentation initiale de l'exposition systémique.

Relation exposition-réponse dans la population pédiatrique

Sur la base des données des essais cliniques chez les patients atteints d'AJI (AJI polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite), une relation exposition-réponse a été démontrée entre les concentrations plasmatiques et la réponse ACR Péd. 50. La concentration plasmatique d'adalimumab apparente produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR Péd. 50 (CE50) était de 3 µg/ml (IC à 95 % : 1-6 µg/ml).

Des relations exposition-réponse entre la concentration d'adalimumab et l'efficacité chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques sévère ont été établies pour les résultats PASI 75 et PGA « clair ou minimal », respectivement. Les taux de résultats PASI 75 et PGA « clair ou minimal » ont augmenté à mesure de l'augmentation des concentrations d'adalimumab, avec une CE50 apparente similaire d'environ 4,5 µg/ml (IC à 95 % respectifs de 0,4-47,6 et 1,9-10,5) dans les deux cas.

Adultes

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg, l'absorption et la distribution de l'adalimumab ont été lentes, le pic de concentration sérique étant atteint 5 jours environ après l'administration. La biodisponibilité absolue moyenne de l'adalimumab, estimée à partir de trois études, a été de 64 % après une dose sous-cutanée unique de 40 mg. Après administration de doses intraveineuses uniques variant de 0,25 à 10 mg/kg, les concentrations ont été proportionnelles à la dose. Après administration de doses de 0,5 mg/kg (\approx 40 mg), les clairances étaient de 11 à 15 ml/heure, le volume de distribution (V_{ss}) était compris entre 5 et 6,0 litres, la demi-vie terminale moyenne a été de deux semaines environ. La concentration d'adalimumab dans le liquide synovial de plusieurs patients atteints de polyarthrite rhumatoïde était comprise entre 31 et 96 % des concentrations sériques.

Après administration sous-cutanée de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), les concentrations moyennes au creux étaient de l'ordre d'environ 5 µg/ml (sans méthotrexate) et de 8 à 9 µg/ml (avec méthotrexate). Les concentrations sériques minimales d'adalimumab à l'état d'équilibre ont augmenté de façon à peu près dose-dépendante après l'administration par voie sous-cutanée de 20, 40 et 80 mg toutes les deux semaines et toutes les semaines.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis, la concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre a été de 5 µg/ml pendant le traitement par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux en monothérapie.

Chez les patients adultes atteints d'hydrosadénite suppurée, une dose de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie d'une dose de 80 mg à la semaine 2, ont permis d'obtenir des concentrations sériques résiduelles d'adalimumab d'environ 7 à 8 µg/ml à la semaine 2 et à la semaine 4. Au cours du traitement par l'adalimumab 40 mg par semaine, les concentrations sériques résiduelles moyennes à l'état d'équilibre, de la semaine 12 jusqu'à la semaine 36, ont été d'environ 8 à 10 µg/ml.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la dose de charge de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 40 mg d'adalimumab à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 5,5 µg/ml pendant la période d'induction. Une dose de charge de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12 µg/ml pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 7 µg/ml ont été obtenues chez des patients atteints de la maladie de Crohn ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines.

Après administration sous-cutanée de la dose déterminée par le poids de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des enfants et des adolescents atteints de rectocolite hémorragique, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre était de $5,01 \pm 3,28$ µg/ml à la semaine 52. Chez les patients qui recevaient une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine, la concentration sérique résiduelle moyenne (\pm ET) de l'adalimumab à l'état d'équilibre était de $15,7 \pm 5,60$ µg/ml à la semaine 52.

Chez les patients adultes atteints d'uvéïte, la dose d'induction de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre d'environ 8 à 10 µg/ml.

Une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont prédit une exposition et une efficacité comparables chez les patients traités par 80 mg toutes les deux semaines en comparaison avec 40 mg toutes les semaines (y compris les patients adultes atteints de PR, HS, RCH, MC ou Ps, les adolescents atteints d'HS, et les patients pédiatriques ≥ 40 kg atteints de MC et RCH).

Elimination

Les analyses pharmacocinétiques de populations portant sur des données recueillies chez plus de 1300 patients atteints de PR, ont révélé une tendance à une augmentation de la clairance apparente de l'adalimumab avec une augmentation du poids corporel. Après ajustement en fonction des différences pondérales, le sexe et l'âge ont semblé avoir peu d'effet sur la clairance de l'adalimumab. Il a été observé que les taux sériques d'adalimumab libre (non lié aux anticorps anti-adalimumab, AAA) étaient plus bas chez les patients dont les AAA étaient mesurables.

Insuffisance hépatique ou rénale

L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration unique, toxicologie en administrations répétées et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de toxicité portant sur le développement embryo-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomolgus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de toxicité fœtale de l'adalimumab. Une étude du potentiel cancérogène et une évaluation standard sur la fertilité et la toxicité postnatale n'ont pas été effectuées avec l'adalimumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Acide citrique monohydraté
Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Sorbitol
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Imraldi 40 mg, solution injectable en flacon à usage unique (verre de type I) muni d'un bouchon caoutchouc avec un sertissage en aluminium et scellé par une capsule de type flip-off.

1 étui avec 2 boîtes contenant chacune :

1 flacon (0,8 ml de solution stérile), 1 seringue stérile pour injection, 1 aiguille, 1 adaptateur pour flacon et 2 tampons d'alcool.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

EU/1/17/1216/009

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 24 août 2017

Date du dernier renouvellement : 29 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie
Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

Une seringue unidose préremplie de 0,4 ml contient 40 mg d'adalimumab.

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

Un stylo unidose prérempli de 0,4 ml contient 40 mg d'adalimumab.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament ne contient aucun excipient à effet notoire.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide à opalescente, incolore à brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Imraldi en association au méthotrexate est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

Imraldi peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Il a été montré que l'adalimumab ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Imraldi en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Imraldi peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, voir rubrique 5.1). L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Imraldi est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1).

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Imraldi est indiqué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

Imraldi est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Rhumatisme psoriasique

Imraldi est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.

Il a été montré que l'adalimumab ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis

Imraldi est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.

Hidrosadénite suppurée (HS)

Imraldi est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Maladie de Crohn

Imraldi est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Rectocolite hémorragique

Imraldi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et/ou la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Uvéite

Imraldi est indiqué dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

Imraldi est indiqué dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Imraldi doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Imraldi est indiqué.

Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Imraldi (voir rubrique 4.4). Les patients traités par Imraldi recevront une carte de surveillance du patient.

Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter Imraldi, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié.

Pendant le traitement par Imraldi, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée d'Imraldi est une dose unique de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée. L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par Imraldi.

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Imraldi. En ce qui concerne l'association aux médicaments anti-rhumatismaux de fond autres que le méthotrexate, voir rubriques 4.4 et 5.1.

En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à Imraldi 40 mg toutes les deux semaines peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Interruption du traitement

Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement, par exemple avant une intervention chirurgicale ou en cas d'infection sévère.

Les données disponibles suggèrent que la ré-introduction de l'adalimumab après un arrêt de 70 jours ou plus entraîne une réponse clinique de même ampleur et un profil de tolérance similaire à celui observé avant l'interruption du traitement.

Spondylarthrite ankylosante, spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et rhumatisme psoriasique

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Psoriasis

La posologie recommandée d'Imraldi pour débiter le traitement chez l'adulte est de 80 mg par voie sous-cutanée. La posologie se poursuivra une semaine après par 40 mg en voie sous-cutanée une semaine sur deux.

La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Au-delà de 16 semaines, en cas de réponse insuffisante à Imraldi 40 mg toutes les deux semaines, les patients peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie d'administration à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines. Les bénéfices et les risques d'un traitement continu de 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines doivent être soigneusement reconsidérés chez un patient en cas de réponse insuffisante après l'augmentation de la posologie (voir rubrique 5.1). En cas de réponse suffisante obtenue avec 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines, la posologie peut ensuite être réduite à 40 mg toutes les 2 semaines.

Hidrosadénite suppurée

Le schéma posologique recommandé d'Imraldi chez les patients adultes atteints d'hydrosadénite suppurée (HS) est d'une dose initiale de 160 mg au jour 1 (administrée sous forme de 4 injections de 40 mg sur un jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg deux semaines après, au jour 15 (administrée sous forme de 2 injections de 40 mg sur un jour). Deux semaines plus tard (jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour). Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Imraldi. Au cours du traitement par Imraldi, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique.

La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période.

Si le traitement est interrompu, Imraldi 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines pourrait être réintroduit (voir rubrique 5.1).

Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir rubrique 5.1).

Maladie de Crohn

Chez les patients adultes atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Imraldi est de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (administrés sous forme de 4 injections de 40 mg par jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), puis 80 mg à la semaine 2 (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour), peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Si un patient a arrêté le traitement par Imraldi et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Imraldi pourra être ré-administré. L'expérience de la ré-administration du traitement au-delà de 8 semaines après la dose précédente est limitée.

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement par Imraldi 40 mg toutes les deux semaines est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Imraldi toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Certains patients n'ayant pas répondu au traitement à la semaine 4 peuvent poursuivre le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Rectocolite hémorragique

Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Imraldi est de 160 mg à la semaine 0 (administrés sous forme de 4 injections de 40 mg par jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2 (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour). Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement par Imraldi 40 mg toutes les deux semaines est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Imraldi toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 2 à 8 semaines de traitement. Le traitement par Imraldi ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais.

Uvéite

Chez les patients adultes atteints d'uvéite, la posologie recommandée d'Imraldi est d'une dose initiale de 80 mg suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'expérience sur l'instauration du traitement par Imraldi en monothérapie est limitée. Le traitement par Imraldi peut être débuté en association avec une corticothérapie et/ou avec d'autres traitements immunomodulateurs non biologiques. La dose de corticoïdes associée peut être progressivement diminuée conformément à la pratique clinique, en débutant deux semaines après l'instauration du traitement par Imraldi.

Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

L'adalimumab n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies.

Population pédiatrique

La seringue préremplie et le stylo prérempli d'Imraldi sont uniquement disponibles avec un dosage de 40 mg. La seringue préremplie et le stylo prérempli d'Imraldi ne peuvent donc pas être administrés à des patients pédiatriques nécessitant moins que la dose complète de 40 mg. D'autres présentations sont disponibles et doivent être utilisées lorsqu'un dosage alternatif est requis.

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 2 ans

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (tableau 1). Imraldi est administré toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

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

Poids du patient	Schéma posologique
10 kg à < 30 kg	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 30 kg	40 mg toutes les 2 semaines

La réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Arthrite liée à l'enthésite

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite à partir de l'âge de 6 ans dépend du poids corporel (tableau 2). Imraldi est administré toutes les deux semaines en injection sous-cutanée.

Tableau 2. Posologie d'Imraldi chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite

Poids du patient	Schéma posologique
15 kg à < 30 kg	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 30 kg	40 mg toutes les 2 semaines

L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 4 à 17 ans dépend du poids corporel (tableau 3). Imraldi est administré en injection sous-cutanée.

Tableau 3. Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques

Poids du patient	Schéma posologique
15 kg à < 30 kg	Dose initiale de 20 mg puis 20 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la dose initiale.
≥ 30 kg	Dose initiale de 40 mg puis 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la dose initiale.

La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Si un retraitement par Imraldi est indiqué, les recommandations ci-dessus pour la posologie et la durée de traitement doivent être suivies.

La sécurité de l'adalimumab chez l'enfant et l'adolescent présentant un psoriasis en plaques a été évaluée sur une durée moyenne de 13 mois.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Hidrosadénite suppurée de l'adolescent (à partir de 12 ans, pesant au moins 30 kg)

Il n'existe pas d'essai clinique conduit avec l'adalimumab chez des adolescents atteints d'HS. La posologie de l'adalimumab chez ces patients a été déterminée à partir d'une modélisation pharmacocinétique et d'une simulation (voir rubrique 5.2).

La posologie recommandée d'Imraldi est de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 en injection sous-cutanée.

Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Imraldi 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux peut être envisagée.

Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Imraldi. Au cours du traitement par Imraldi, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique.

La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période.

Si le traitement est interrompu, Imraldi pourrait être réintroduit si nécessaire.

Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir les données chez les adultes à la rubrique 5.1).

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans cette indication.

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients atteints de la maladie de Crohn âgés de 6 à 17 ans dépend du poids corporel (tableau 4). Imraldi est administré en injection sous-cutanée.

Tableau 4. Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints de la maladie de Crohn

Poids du patient	Dose d'induction	Dose d'entretien à partir de la semaine 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg en semaine 0 et 20 mg en semaine 2 <p>En cas de nécessité d'une réponse au traitement plus rapide, en gardant à l'esprit que le risque d'événements indésirables associé à une dose d'induction plus élevée peut être plus important, la posologie suivante peut être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2 	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2 <p>En cas de nécessité d'une réponse au traitement plus rapide, en gardant à l'esprit que le risque d'événements indésirables associé à une dose d'induction plus élevée peut être plus important, la posologie suivante peut être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg en semaine 0 et 80 mg en semaine 2 	40 mg toutes les 2 semaines

Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie:

- < 40 kg : 20 mg toutes les semaines
- ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines

La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu à la semaine 12.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

Rectocolite hémorragique pédiatrique

La posologie recommandée d'Imraldi pour les patients âgés de 6 à 17 ans et atteints de rectocolite hémorragique dépend du poids corporel (tableau 5). Imraldi est administré par injection sous-cutanée.

Tableau 5 Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints de rectocolite hémorragique

Poids du patient	Dose d'induction	Dose d'entretien à partir de la semaine 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg à la semaine 0 (deux injections de 40 mg le jour de l'induction) et• 40 mg à la semaine 2 (une seule injection de 40 mg)	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg toutes les deux semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg à la semaine 0 (quatre injections de 40 mg le jour de l'induction ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours) et• 80 mg à la semaine 2 (deux injections de 40 mg le jour de l'injection)	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg toutes les deux semaines

* Pour les patients atteignant l'âge de 18 ans pendant le traitement par Imraldi, la dose d'entretien prescrite doit être maintenue.

La poursuite du traitement au-delà de 8 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients n'ayant pas répondu pendant cette période.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Imraldi chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

Différents dosages et/ou présentations d'Imraldi peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab dans la population pédiatrique dans les indications spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique.

Uvéite pédiatrique

La posologie recommandée d'Imraldi pour les enfants et les adolescents atteints d'uvéite à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (tableau 6). Imraldi est administré en injection sous-cutanée.

Dans l'uvéite chez l'enfant et l'adolescent, aucun essai clinique n'a été conduit avec l'adalimumab sans traitement concomitant par le méthotrexate.

Tableau 6. Posologie d'Imraldi chez les enfants et les adolescents atteints d'uvéite

Poids du patient	Schéma posologique
< 30 kg	20 mg toutes les deux semaines en association avec du méthotrexate
≥ 30 kg	40 mg toutes les deux semaines en association avec du méthotrexate

Lors de l'instauration du traitement par Imraldi, une dose de charge de 40 mg pour les patients < 30 kg ou de 80 mg pour les patients ≥ 30 kg peut être administrée une semaine avant le début du traitement

d'entretien. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge d'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 5.2).

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Imraldi est administré en injection sous-cutanée. Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice.

Une seringue préremplie et un stylo prérempli de 40 mg sont également disponibles pour les patients afin d'administrer une dose entière de 40 mg.

4.3 Contre-indications

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

Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

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 Imraldi. 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 Imraldi ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées. Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, par exemple histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Imraldi doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement (voir *Infections opportunistes*).

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Imraldi doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, l'administration d'Imraldi 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 Imraldi 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 l'adalimumab.

Les autres infections graves observées dans les 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 de l'adalimumab. Des cas de tuberculoses pulmonaire et extra-pulmonaire (c'est-à-dire disséminée) ont été rapportés.

Avant l'instauration du traitement par Imraldi, 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 Imraldi ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.3).

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 Imraldi.

Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'instauration d'Imraldi 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 l'adalimumab. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par l'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 Imraldi.

Autres infections opportunistes

Des infections opportunistes, incluant des infections fongiques invasives, ont été observées chez des patients traités par l'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 d'Imraldi. 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 d'hépatite B

Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris l'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 Imraldi. 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 Imraldi, 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, Imraldi doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doivent être initiés.

Événements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont l'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 Imraldi les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente ; l'arrêt du traitement par Imraldi doit être envisagé en cas d'apparition de l'un de ces troubles. L'association entre l'uvéite intermédiaire et les maladies démyélinisantes du système nerveux central est connue. Une évaluation neurologique doit être réalisée chez les patients présentant une uvéite intermédiaire non infectieuse avant l'instauration du traitement par Imraldi, 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 et des réactions allergiques non graves imputables à l'adalimumab ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportés, après administration d'adalimumab. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Imraldi 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 l'adalimumab, on n'a enregistré aucun élément évocateur d'une dépression de l'hypersensibilité de type retardé, 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 l'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 l'adalimumab doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Imraldi ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8).

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

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 Imraldi. 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).

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 à 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 côlon 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 Imraldi. L'arrêt du traitement par Imraldi devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies sanguines 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 l'adalimumab.

Les patients sous adalimumab peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne 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 adalimumab. Imraldi doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Imraldi est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Imraldi 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 Imraldi peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par l'adalimumab sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes invoquant un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par Imraldi et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Imraldi ne devra pas être poursuivi (voir rubrique 4.8).

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'éta nercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'éta nercept seul. En raison de la nature des effets indésirables observés avec le traitement par l'association éta nercept 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).

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).

Chirurgie

L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par l'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 Imraldi 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 l'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.

Excipients à effet notoire

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

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

L'adalimumab a été étudié chez des 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).

L'association d'Imraldi et d'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond biologiques et d'anti-TNF α »).

L'association d'Imraldi et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond biologiques et d'anti-TNF α »).

4.6 Fertilité, 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 Imraldi et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Imraldi.

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 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 mortinatalité 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 postnatale de l'adalimumab (voir rubrique 5.3).

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 de 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. Administrées 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, l'adalimumab peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Imraldi peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Des vertiges et des troubles visuels peuvent survenir après l'administration d'Imraldi (voir rubrique 4.8).

4.8 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 spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis, d'hydrosadénite suppurée et d'uvéite. 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 l'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 de l'adalimumab.

Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont 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.

Liste des effets indésirables

La liste des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation et est présentée par système-organe et par fréquence dans le tableau 7 ci-dessous : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. La présence d'un astérisque (*) dans la colonne « Classe de systèmes d'organes » indique que de plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8.

Tableau 7
Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations*	Très fréquent	Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique).
	Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe). Infections intestinales (y compris gastro-entérite 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.
	Peu fréquent	Infections neurologiques (y compris méningite virale). Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmose et infections à Mycobacterium avium complex). Infections bactériennes. Infections oculaires. Diverticulite ¹⁾ .
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.
	Peu fréquent	Lymphome**. Tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde). Mélanome**.
	Rare	Leucémie ¹⁾
	Fréquence indéterminé	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ¹⁾ . Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) ¹⁾ , Sarcome de Kaposi.
Affections hématologiques et du système lymphatique*	Très fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose). Anémie.
	Fréquent	Leucocytose. Thrombocytopénie.
	Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique.
	Rare	Pancytopénie.
Affections du système	Fréquent	Hypersensibilité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
immunitaire*		Allergies (y compris allergie saisonnière).
	Peu fréquent	Sarcoïdose ¹⁾ . Vascularite.
	Rare	Anaphylaxie ¹⁾ .
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Augmentation du taux de lipides.
	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.
	Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral ¹⁾ . Tremblements. Neuropathie.
	Rare	Sclérose en plaques. Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré) ¹⁾ .
Affections oculaires	Fréquent	Troubles visuels. Conjonctivite. Blépharite. Gonflement des yeux.
	Peu fréquent	Diplopie.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges.
	Peu fréquent	Surdité. Acouphènes.
Affections cardiaques*	Fréquent	Tachycardie.
	Peu fréquent	Infarctus du myocarde ¹⁾ . Arythmies. Insuffisance cardiaque congestive.
	Rare	Arrêt cardiaque.
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension. Bouffées de chaleur. Hématomes.
	Peu fréquent	Anévrysme aortique. Occlusion vasculaire. Thrombophlébite.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*	Fréquent	Asthme. Dyspnée. Toux.
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire ¹⁾ . Maladie pulmonaire interstitielle. Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Pneumopathie. Épanchement pleural ¹⁾ .
	Rare	Fibrose pulmonaire ¹⁾ .

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales. Nausées et vomissements.
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-œsophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren.
	Peu fréquent	Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage.
	Rare	Perforation intestinale ¹⁾ .
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques.
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie.
	Rare	Hépatite. Réactivation d'hépatite B ¹⁾ . Hépatite auto-immune ¹⁾ .
	Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique ¹⁾
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash (y compris éruption exfoliative).
	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.
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes. Cicatrice.
	Rare	Érythème polymorphe ¹⁾ . Syndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ . Angioedème ¹⁾ Vascularite cutanée ¹⁾ Réaction lichénoïde cutanée ¹⁾ .
	Fréquence indéterminée	Aggravation des symptômes de dermatomyosite ¹⁾
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques.
	Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique).
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse. Lupus érythémateux disséminé.
	Rare	Syndrome type lupus ¹⁾ .
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale. Hématurie.
	Peu fréquent	Nycturie.
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Troubles de la fonction érectile.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	Très fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection).
	Fréquent	Douleur thoracique.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		Œdème. Fièvre ¹⁾ .
	Peu fréquent	Inflammation.
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 deshydrogénase.
	Fréquence indéterminé	Augmentation du poids ²⁾
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.

** y compris les études d'extension en ouvert.

¹⁾ comprenant les données des notifications spontanées

²⁾ Le changement de poids moyen par rapport aux valeurs initiales pour l'adalimumab allait de 0,3 kg à 1,0 kg pour toutes les indications chez l'adulte, contre (moins) -0,4 kg à 0,4 kg pour le placebo, sur une période de traitement de 4 à 6 mois. Une augmentation de poids comprise entre 5 et 6 kg a également été observée au cours d'études d'extension à long terme, avec des expositions moyennes d'environ 1 à 2 ans sans groupe témoin, en particulier chez les patients atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse. Le mécanisme qui sous-tend cet effet n'est pas clair mais pourrait être associé à l'action anti-inflammatoire de l'adalimumab.

Hidrosadénite suppurée (HS)

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'HS traités par l'adalimumab de façon hebdomadaire correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab.

Uvéite

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'uvéite traités par l'adalimumab toutes les deux semaines correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions au point d'injection

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, 12,9 % des patients traités par l'adalimumab ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 7,2 % des patients recevant le placebo ou le comparateur actif. Les réactions au point d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament.

Infections

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, la fréquence des infections a été de 1,51 par patient-année dans le groupe adalimumab et de 1,46 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en des rhinopharyngites, infections de l'appareil respiratoire supérieur et sinusites. La plupart des patients ont continué l'adalimumab après la guérison de l'infection.

L'incidence des infections graves a été de 0,04 par patient-année dans le groupe adalimumab et de 0,03 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle.

Dans les études contrôlées et en ouvert avec l'adalimumab menées chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris des infections à issue fatale, ce qui s'est produit rarement) ont été rapportées dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extra-pulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmosse disséminée ou histoplasmosse extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patients-années lors des études de l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite). De plus, aucun cas de cancer n'a été observé chez 192 patients pédiatriques représentant une exposition de 498,1 patient-années lors des études avec l'adalimumab dans la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80 patients-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique. Lors d'une étude avec l'adalimumab menée chez des enfants et des adolescents atteints de rectocolite hémorragique, aucun cas de cancer n'a été observé chez 93 enfants et adolescents représentant une exposition de 65,3 patient-années. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 60 patients pédiatriques représentant une exposition de 58,4 patient-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans l'uvéïte pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec l'adalimumab d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'uvéïte, un taux (intervalle de confiance 95 %) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non-mélanomes, de 6,8 (4,4 – 10,5) pour 1 000 patient-années parmi les 5 291 patients traités par l'adalimumab, a été observé *versus* un taux de 6,3 (3,4 – 11,8) pour 1 000 patient-années parmi les 3 444 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 4,0 mois pour les patients traités par l'adalimumab et de 3,8 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95 %) de cancers de la peau non-mélanomes était de 8,8 (6,0 – 13,0) pour 1 000 patients-années pour les patients traités par l'adalimumab et de 3,2 (1,3 – 7,6) pour 1 000 patient-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,7 (1,4 – 5,4) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par l'adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance 95 %). Le taux (intervalle de confiance 95 %) de lymphomes était de 0,7 (0,2 – 2,7) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par l'adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle.

En joignant les périodes contrôlées de ces essais et les essais d'extension en ouvert terminés ou en cours avec une durée moyenne d'environ 3,3 ans incluant 6 427 patients et plus de 26 439 patients-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 8,5 pour 1 000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,6 pour 1 000 patients-années et le taux de lymphomes observé est d'environ 1,3 pour 1 000 patient-années.

En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux spontanément rapporté de cancers est approximativement de 2,7 pour 1 000 patients-années de traitement. Les taux spontanément rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,3 pour 1 000 patients-années de traitement (voir rubrique 4.4).

Au cours de la surveillance post-marketing, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par l'adalimumab (voir rubrique 4.4).

Auto-anticorps

Des recherches d'auto-anticorps répétées ont été effectuées sur des échantillons de sérum des patients des essais I-V dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces essais, les titres d'anticorps antinucléaires initialement négatifs étaient positifs à la semaine 24 chez 11,9 % des patients traités par l'adalimumab et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3441 traités par l'adalimumab dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux.

Événements hépato-biliaires

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique avec une période de contrôle de 4 à 104 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 3,7 % des patients traités par l'adalimumab et chez 1,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans et les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 6,1 % des patients traités par l'adalimumab et chez 1,3 % des patients du groupe contrôle. La plupart des élévations d'ALAT sont survenues dans le cadre d'une utilisation concomitante de méthotrexate. Aucune élévation d'ALAT $\geq 3 \times N$ n'est survenue au cours de l'essai de phase III de l'adalimumab chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 à < 4 ans.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 0,9 % des patients traités par l'adalimumab et chez 0,9 % des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique de phase III de l'adalimumab chez les enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn qui a évalué l'efficacité et le profil de sécurité de deux schémas posologiques d'entretien en fonction du poids après un traitement d'induction ajusté au poids jusqu'à 52 semaines de traitement, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 2,6 % des patients (5/192), parmi lesquels 4 étaient traités en association avec des immunosuppresseurs au début de l'étude.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab dans le psoriasis en plaques avec une période de contrôle de 12 à 24 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 1,8 % des patients traités par l'adalimumab et chez 1,8 % des patients du groupe contrôle.

Il n'a pas été observé d'élévations de l'ALAT $\geq 3 \times N$ dans l'étude de phase III de l'adalimumab chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Dans les essais cliniques contrôlés de l'adalimumab (doses initiales de 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 suivies de 40 mg chaque semaine à partir de la semaine 4), chez les patients atteints d'hydrosadénite suppurée avec une période de contrôle de 12 à 16 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 0,3 % des patients traités par l'adalimumab et 0,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais cliniques contrôlés de l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'uvéïte pour une durée allant jusqu'à 80 semaines, avec une durée médiane d'exposition de respectivement 166,5 jours et 105,0 jours pour les patients traités par l'adalimumab et les patients du groupe contrôle,

des élévations d'ALAT $\geq 3 \times N$ sont survenues chez 2,4 % des patients traités par l'adalimumab et 2,4 % des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique contrôlé de phase III de l'adalimumab mené chez des enfants et des adolescents atteints de rectocolite hémorragique (N = 93) qui a évalué l'efficacité et le profil de sécurité d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) administrée une semaine sur deux (N = 31) et d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) administrée chaque semaine (N = 32), à la suite d'une dose d'induction ajustée en fonction du poids corporel de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 (N = 63), ou d'une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, d'un placebo à la semaine 1, et d'une dose de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 (N = 30), des élévations de l'ALAT $\geq 3 \times LSN$ sont survenues chez 1,1 % (1/93) des patients.

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALAT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et réversibles lors de la poursuite du traitement. Cependant, au cours de la surveillance post-marketing, des insuffisances hépatiques ainsi que des désordres hépatiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance hépatique, tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes, ont été rapportés chez des patients recevant de l'adalimumab.

Administration concomitante d'azathioprine/6-mercaptopurine

Lors d'études dans la maladie de Crohn chez l'adulte, une incidence plus élevée de tumeurs et d'infections graves a été observée avec l'association adalimumab et azathioprine/6-mercaptopurine comparativement à l'adalimumab utilisé seul.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucune toxicité liée à la dose n'a été observée dans les essais cliniques. La plus forte dose évaluée était constituée de doses répétées de 10 mg/kg en IV, ce qui représente 15 fois environ la dose recommandée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Code ATC : L04AB04

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

Mécanisme d'action

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire.

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1 avec une CI_{50} de 0,1-0,2 nM).

Effets pharmacodynamiques

Après traitement par l'adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration de l'adalimumab est également associée à une diminution des taux sériques des métalloprotéinases matricielles (MMP-1 et MMP-3) qui permettent le remodelage tissulaire responsable de la destruction cartilagineuse. Les patients traités par l'adalimumab présentent généralement une amélioration des signes hématologiques de l'inflammation chronique.

Une diminution rapide du taux de CRP a également été observée chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'hydrosadénite suppurée après traitement par l'adalimumab. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une réduction du nombre de cellules exprimant les marqueurs de l'inflammation dans le colon y compris une réduction significative de l'expression du TNF α a été observée. Des études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont mis en évidence une cicatrisation de la muqueuse chez les patients traités par l'adalimumab.

Efficacité et sécurité cliniques

Polyarthrite rhumatoïde

L'adalimumab a fait l'objet d'études chez plus de 3000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité et le profil de sécurité de l'adalimumab ont été évalués dans cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle. Certains patients ont été traités pendant 120 mois. La douleur au point d'injection d'adalimumab 40 mg/0,4 ml a été évaluée dans deux études randomisées, contrôlées avec comparateur actif, en simple aveugle, croisées en deux phases.

L'étude I sur la PR a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un antirhumatismal de fond avait échoué et chez qui le méthotrexate à la posologie de 12,5 à 25 mg/semaine (10 mg en cas d'intolérance au méthotrexate), s'était avéré insuffisamment efficace alors que la dose de méthotrexate était restée constante de 10 à 25 mg par semaine. Ces patients ont reçu 20, 40 ou 80 mg d'adalimumab ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude II sur la PR a évalué 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un médicament antirhumatismal de fond avait échoué. Les patients ont été traités par 20 ou 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en alternance avec un placebo, ou chaque semaine pendant 26 semaines ; un placebo a été administré toutes les semaines pendant la même durée. Aucun autre médicament antirhumatismal de fond n'était autorisé.

L'étude III sur la PR a évalué 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus qui n'avaient pas présenté de réponse au méthotrexate aux doses de 12,5 à 25 mg ou qui ne toléraient pas une dose de 10 mg de méthotrexate une fois par semaine. L'étude a comporté trois groupes : le premier a reçu des injections hebdomadaires de placebo pendant 52 semaines, le deuxième a reçu 20 mg d'adalimumab toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Après la fin de la première période de 52 semaines, 457 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle l'adalimumab a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines en association au méthotrexate pendant 10 ans.

L'étude IV sur la PR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de médicament antirhumatismal de fond ou pouvaient poursuivre leur traitement rhumatologique préexistant pourvu que ce dernier soit stable depuis au moins 28 jours. Ces traitements comprenaient

le méthotrexate, le leflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients après randomisation ont reçu soit 40 mg d'adalimumab soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude V sur la PR a évalué 799 patients adultes naïfs de méthotrexate ayant une polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, récente (durée moyenne de la maladie inférieure à 9 mois). Cette étude a évalué l'efficacité de l'association adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate sur les signes et symptômes et le taux de progression des dommages structuraux dans la polyarthrite rhumatoïde, pendant 104 semaines. Après la fin de la première période de 104 semaines, 497 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle l'adalimumab a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines jusqu'à 10 ans.

Les études VI et VII sur la PR ont chacune évalué 60 patients âgés de 18 ans et plus atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère. Les patients inclus étaient soit des patients en cours de traitement par adalimumab 40 mg/0,8 ml avec une estimation moyenne de leur douleur au point d'injection à au moins 3 cm (sur une EVA de 0 à 10 cm) soit des patients naïfs de traitement biologique qui débutaient l'adalimumab 40 mg/0,8 ml. Les patients étaient randomisés pour recevoir une dose unique d'adalimumab 40 mg/0,8 ml ou d'adalimumab 40 mg/0,4 ml, suivie d'une injection unique du traitement opposé lors de l'administration suivante.

Le critère de jugement principal des études I, II et III sur la PR et le critère de jugement secondaire de l'étude IV sur la PR étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24^e ou la 26^e semaine. Le critère de jugement principal dans l'étude V sur la PR était le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ACR 50 à la semaine 52. Les études III et V sur la PR avaient un critère de jugement principal supplémentaire à 52 semaines à savoir le retard de progression de la maladie (attesté par les résultats radiologiques). L'étude III sur la PR avait aussi comme critère de jugement principal les modifications de la qualité de vie. Le critère de jugement principal des études VI et VII dans la PR était la douleur au point d'injection survenant immédiatement après l'injection, mesurée par une EVA de 0 à 10 cm.

Réponse ACR

Le pourcentage de patients sous adalimumab qui ont obtenu une réponse ACR 20, 50 ou 70 a été cohérent dans les essais I, II et III sur la PR. Le tableau 8 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

Tableau 8
Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo
(pourcentage de patients)

Réponse	Étude I ^{a**} sur la PR		Étude II ^{a**} sur la PR		Étude III ^{a**} sur la PR	
	Placebo/ MTX ^c N = 60	Adalimumab ^{b/} MTX ^c N = 63	Placebo N = 110	Adalimumab ^{b/} N = 113	Placebo/ MTX ^c N = 200	Adalimumab ^{b/} MTX ^c N = 207
ACR 20						
6 mois	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mois	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mois	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mois	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mois	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mois	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

^a Étude I sur la PR à 24 semaines, étude II sur la PR à 26 semaines et étude III sur la PR à 24 et 52 semaines

^b 40 mg d'adalimumab administré toutes les deux semaines

^c MTX = méthotrexate

**p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

- Non applicable

Dans les études I-IV sur la PR, les composantes individuelles des critères de réponse de l'ACR (nombre d'articulations sensibles et tuméfiées, évaluation par le médecin et le patient de l'activité de la maladie et de la douleur, indice d'invalidité [HAQ] et valeurs de la CRP [mg/dl]) ont été améliorées à 24 ou 26 semaines par rapport au placebo. Dans l'étude III sur la PR, ces améliorations se sont maintenues tout au long des 52 semaines.

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude III sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez la plupart des patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 207 patients qui avaient été randomisés dans le bras adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, 114 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 5 ans. Parmi ces patients, 86 patients (75,4 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 72 patients (63,2 %) ont eu une réponse ACR 50 et 41 patients (36 %) ont eu une réponse ACR 70. Sur 207 patients, 81 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 64 patients (79,0 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 56 patients (69,1 %) ont eu une réponse ACR 50 et 43 patients (53,1 %) ont eu une réponse ACR 70.

Dans l'étude IV sur la PR, la réponse ACR 20 des patients traités par l'adalimumab en plus des soins habituels a été significativement meilleure que chez les patients recevant le placebo plus les soins habituels (p < 0,001).

Dans les études I-IV sur la PR, les réponses ACR 20 et 50 des patients traités par l'adalimumab ont été statistiquement significatives par rapport au placebo dès la première ou la deuxième semaine de traitement.

Dans l'étude V sur la PR chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente, naïfs de méthotrexate, un traitement associant l'adalimumab et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et l'adalimumab seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 9).

Tableau 9
Réponses ACR dans l'étude V sur la PR
(pourcentage de patients)

Réponse	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/MTX N = 268	Valeur de p ^a	Valeur de p ^b	Valeur de p ^c
ACR 20						
Semaine 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Semaine 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Semaine 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Semaine 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Semaine 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Semaine 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

^b valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Imraldi seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

^c valeur de p résulte de la monothérapie par adalimumab et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez les patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 542 patients randomisés pour recevoir l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, 170 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 154 patients (90,6 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 127 patients (74,7 %) ont eu une réponse ACR 50 et 102 patients (60,0 %) ont eu une réponse ACR 70.

À la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association adalimumab/méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 < 2,6) comparativement à 20,6 % des patients ayant reçu le méthotrexate seul et 23,4 % des patients ayant reçu l'adalimumab seul. Le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate ($p < 0,001$) et à l'adalimumab en monothérapie ($p < 0,001$) dans l'obtention d'un état d'activité basse de la maladie pour les patients chez qui une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avait été récemment diagnostiquée. La réponse pour les deux bras de monothérapie était similaire ($p = 0,447$). Sur 342 patients initialement randomisés pour recevoir l'adalimumab seul ou l'association adalimumab/méthotrexate qui ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert, 171 patients ont terminé 10 ans de traitement par l'adalimumab. Parmi ces patients, 109 patients (63,7 %) étaient en rémission à 10 ans.

Réponse radiographique

Dans l'étude III sur la PR, dans laquelle les patients traités par l'adalimumab avaient une polyarthrite rhumatoïde d'une durée moyenne de 11 ans environ, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de modification du score total de Sharp (STS) et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. Les patients traités par l'adalimumab associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate à 6 et 12 mois (tableau 10).

Dans l'extension en ouvert de l'étude III dans la PR, le ralentissement de la progression des dommages structuraux est maintenu à 8 et 10 ans pour une partie des patients. À 8 ans, 81 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 48 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base. À 10 ans, 79 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 40 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base.

Tableau 10
Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III sur la PR

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg toutes les 2 semaines	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (intervalle de confiance 95 % ^b)	Valeur de P
Score total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4 ; 3,8)	< 0,001 ^c
Score d'érosion	1,6	0,0	1,6 (0,9 ; 2,2)	< 0,001
Score de pincement articulaire (JSN^d)	1,0	0,1	0,9 (0,3 ; 1,4)	0,002

^a méthotrexate

^b intervalle de confiance 95 % des différences de variations des scores entre méthotrexate et adalimumab

^c d'après les analyses de rang

^d JSN Joint Space Narrowing

Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de variation du score total de Sharp (voir tableau 11).

Tableau 11
Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52
dans l'étude V sur la PR

	MTX N = 257 (intervalle de confiance 95 %)	Adalimumab N = 274 (intervalle de confiance 95 %)	Adalimumab/MTX N = 268 (intervalle de confiance 95 %)	Valeur de p^a	Valeur de p^b	Valeur de p^c
Score total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Score d'érosion	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Score de pincement articulaire (JSN)	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

^b valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par l'adalimumab seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

^c valeur de p résulte de la monothérapie par l'adalimumab et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

À la suite de 52 et 104 semaines de traitement, le pourcentage de patients sans progression (variation du score total de Sharp modifié par rapport à la valeur de base $\leq 0,5$) était significativement supérieur avec le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate (respectivement 63,8 % et 61,2 %) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4 % et 33,5 %, $p < 0,001$) et l'adalimumab en monothérapie (respectivement 50,7 %, $p < 0,002$ et 44,5 %, $p < 0,001$).

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, la variation moyenne du score total de Sharp modifié à 10 ans par rapport à la valeur de base a été de 10,8 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le méthotrexate en monothérapie, 9,2 chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'adalimumab en monothérapie et 3,9 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate. Les proportions correspondantes de patients ne présentant pas de progression radiographique ont été respectivement de 31,3 %, 23,7 % et 36,7 %.

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

La qualité de vie en rapport avec la santé et la fonction physique ont été évaluées au moyen de l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Évaluation de l'état de Santé (Health Assessment Questionnaire, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal de jugement pré-spécifié à la 52^e semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/tous les schémas posologiques d'administration d'adalimumab ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6^e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/tous les schémas posologiques d'administration d'adalimumab, avec des valeurs des composantes physiques (PCS) statistiquement significatives, ainsi que des scores de douleur et de vitalité statistiquement significatifs pour la dose de 40 mg toutes les deux semaines. Dans les trois études dans lesquelles elle a été prise en compte (études I, III et IV sur la PR), on a observé une diminution statistiquement significative de la fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle de traitement pour maladie chronique (FACIT).

Dans l'étude III sur la PR, la plupart des patients ayant obtenu une amélioration des capacités fonctionnelles et ayant poursuivi le traitement ont maintenu cette amélioration jusqu'à la semaine 520 (120 mois) du traitement en ouvert. L'amélioration de la qualité de vie a été mesurée jusqu'à la semaine 156 (36 mois) et l'amélioration a été maintenue au cours de cette période.

Dans l'étude V sur la PR, l'amélioration de l'indice d'invalidité HAQ et la composante physique du SF 36 s'est montrée beaucoup plus importante ($p < 0,001$) pour l'association adalimumab/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie d'adalimumab à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les 250 patients ayant terminé l'étude d'extension en ouvert, l'amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue au cours des 10 ans de traitement.

Douleur au point d'injection

Pour les études dans la PR croisées et regroupées VI et VII, une différence statistiquement significative concernant la douleur au point d'injection, immédiatement après l'administration, a été observée entre adalimumab 40 mg/0,8 ml et adalimumab 40 mg/0,4 ml (EVA moyenne de 3,7 cm *versus* 1,2 cm, échelle de 0 à 10 cm, $P < 0,001$), ce qui représente une réduction médiane de 84 % de la douleur au point d'injection.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

L'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines a été évalué dans deux études randomisées, en double aveugle, contre placebo, d'une durée de 24 semaines chez 393 patients, atteints de spondylarthrite ankylosante active (la valeur moyenne initiale du score d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] était de 6,3 dans tous les groupes) qui n'avaient pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. Soixante-dix-neuf (20,1 %) patients étaient traités de manière concomitante par DMARD's et 37 (9,4 %) patients par des glucocorticoïdes. La période en aveugle a été suivie d'une période en ouvert pendant laquelle les patients recevaient 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en sous-cutané pendant 28 semaines supplémentaires. Les sujets ($n = 215$, 54,7 %) qui n'étaient pas répondeurs à l'ASAS 20 aux semaines 12, 16 ou 20 ont été traités prématurément en ouvert par 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en sous-cutané, et ont été ultérieurement considérés comme non-répondeurs dans les analyses statistiques de la phase en double aveugle.

Dans l'étude la plus importante (I) sur la SA comprenant 315 patients, les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de spondylarthrite ankylosante avec l'adalimumab comparé au placebo. La première réponse significative a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue pendant 24 semaines (tableau 12).

Tableau 12
Réponses d'efficacité de l'étude SA contrôlée contre placebo – Étude I
Réduction des signes et symptômes

Réponse	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS ^a 20		
Semaine 2	16 %	42 % ***
Semaine 12	21 %	58 % ***
Semaine 24	19 %	51 % ***
ASAS 50		
Semaine 2	3 %	16 % ***
Semaine 12	10 %	38 % ***
Semaine 24	11 %	35 % ***
ASAS 70		
Semaine 2	0 %	7 % **
Semaine 12	5 %	23 % ***
Semaine 24	8 %	24 % ***
BASDAI ^b 50		
Semaine 2	4 %	20 % ***
Semaine 12	16 %	45 % ***
Semaine 24	15 %	42 % ***

***, ** Statistiquement significatif à $p < 0,001$, $< 0,01$ pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab et le placebo aux semaines 2, 12 et 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Les patients traités par l'adalimumab avaient une amélioration significativement plus importante à la semaine 12 qui se maintenait jusqu'à la semaine 24 à la fois pour le SF36 et pour l'Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Des résultats tendant à être comparables (pas tous statistiquement significatifs) ont été observés dans une étude sur la SA moins importante, randomisée, en double aveugle, contre placebo (II) de 82 patients adultes atteints d'une spondylarthrite ankylosante active.

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

La tolérance et l'efficacité d'adalimumab ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo menées chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA). L'étude nr-axSpA I a évalué des patients atteints de nr-axSpA active. L'étude nr-axSpA II était une étude d'arrêt du traitement chez des patients atteints de nr-axSpA active ayant obtenu une rémission au cours d'un traitement en ouvert par adalimumab.

Étude nr-axSpA I

Dans l'étude nr-axSpA I, l'adalimumab administré à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines a été évalué dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo d'une durée de 12 semaines menée chez 185 patients atteints de nr-axSpA active (le score initial moyen d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] était de 6,4 chez les patients traités par l'adalimumab et de 6,5 chez les patients du groupe placebo) qui avaient présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins 1 AINS ou une contre-indication aux AINS.

À l'inclusion dans l'étude, 33 patients (18 %) étaient traités de façon concomitante par des DMARD's et 146 patients (79 %) par des AINS. La période en double aveugle a été suivie d'une période en ouvert au cours de laquelle les patients ont reçu l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines par voie sous-cutanée pendant 144 semaines supplémentaires. Les résultats à la semaine 12 ont montré une

amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de nr-axSpA active chez les patients traités par l'adalimumab comparativement au placebo (Tableau 13).

Tableau 13
Réponse d'efficacité dans l'étude nr-axSpA contrôlée contre placebo

Double aveugle Réponse à la semaine 12	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 % ***
ASAS 20	31 %	52 % **
ASAS 5/6	6 %	31 % ***
ASAS rémission partielle	5 %	16 % *
BASDAI ^b 50	15 %	35 % **
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS maladie inactive	4 %	24 % ***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h IRM des articulations sacro-iliaques ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC IRM du rachis ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Assessments in Spondyloarthritis International Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Variation moyenne par rapport à la valeur initiale

^e n = 91 placebo et n = 87 adalimumab

^f Protéine C-réactive ultrasensible (mg/l)

^g n = 73 placebo et n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo et adalimumab

^j n = 82 placebo et n = 85 adalimumab

***, **, * Résultat statistiquement significatif à p < 0,001, < 0,01 et < 0,05 respectivement pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab et le placebo.

Dans l'étude d'extension en ouvert, l'amélioration des signes et symptômes s'est maintenue avec le traitement par l'adalimumab jusqu'à la semaine 156.

Inhibition de l'inflammation

Une amélioration significative des signes d'inflammation telle que mesurée par les taux de hs-CRP et l'IRM des articulations sacro-iliaques et du rachis s'est maintenue chez les patients traités par l'adalimumab jusqu'à la semaine 156 et la semaine 104, respectivement.

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

La qualité de vie liée à la santé et la fonction physique ont été évaluées à l'aide des questionnaires HAQ-S et SF-36. Les patients traités par l'adalimumab ont présenté une amélioration significativement supérieure du score HAQ-S total et du score de la composante physique (PCS) du questionnaire SF-36 de l'inclusion à la semaine 12 par rapport au placebo. Une amélioration de la qualité de vie liée à la santé et la fonction physique s'est maintenue au cours de l'étude d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 156.

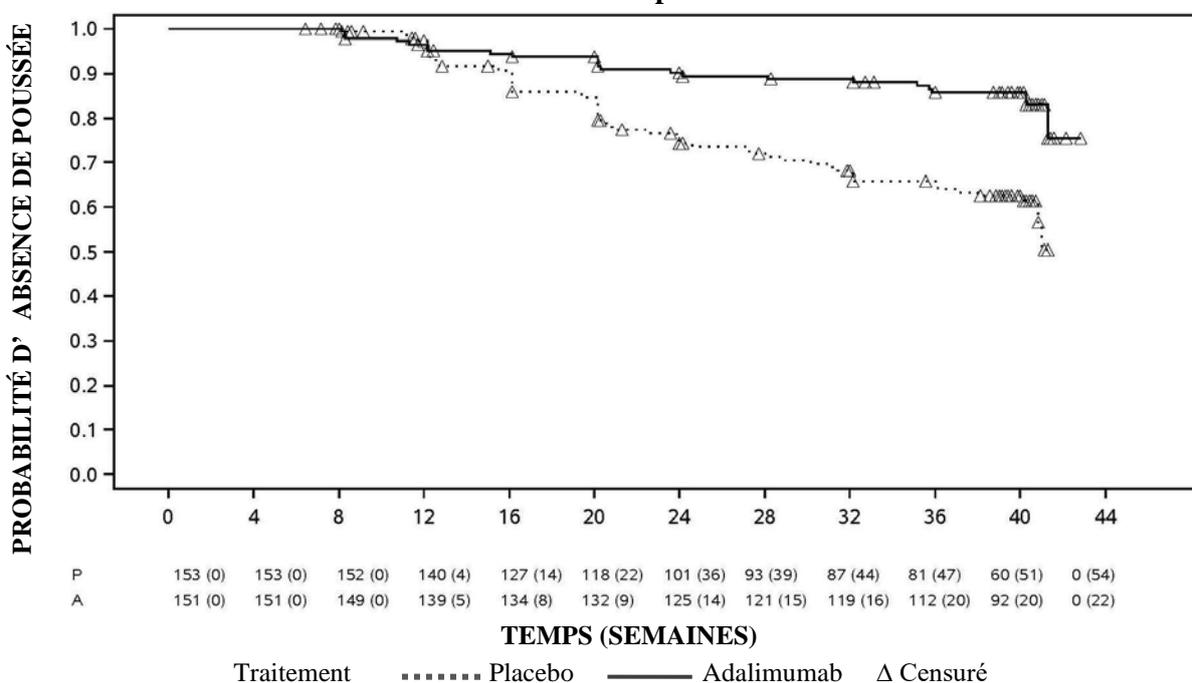
Étude nr-axSpA II

673 patients atteints de nr-axSpA active (le score initial moyen d'activité de la maladie [BASDAI] était de 7,0) qui avaient présenté une réponse insuffisante à ≥ 2 AINS ou une intolérance ou une contre-indication aux AINS ont été inclus dans la période en ouvert de l'étude nr-axSpA II au cours de laquelle ils ont reçu adalimumab 40 mg toutes les deux semaines pendant 28 semaines. Ces patients

présentaient également des signes objectifs d'inflammation à l'IRM des articulations sacro-iliaques ou du rachis ou un taux élevé de hs-CRP. Les patients ayant obtenu une rémission prolongée pendant au moins 12 semaines (N = 305) (ASDAS < 1,3 aux semaines 16, 20, 24 et 28) au cours de la période en ouvert ont ensuite été randomisés soit pour poursuivre le traitement par adalimumab 40 mg toutes les deux semaines (N = 152) soit pour recevoir un placebo (N = 153) pendant 40 semaines supplémentaires dans le cadre d'une période en double aveugle, contrôlée contre placebo (durée totale de l'étude : 68 semaines). Les patients présentant une poussée de la maladie au cours de la période en double aveugle étaient autorisés à recevoir un traitement de secours par adalimumab 40 mg toutes les deux semaines pendant au moins 12 semaines.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de patients sans poussée à la semaine 68 de l'étude. Une poussée était définie comme un score ASDAS $\geq 2,1$ lors de deux visites consécutives séparées de quatre semaines. Une proportion plus importante de patients sous adalimumab n'a pas présenté de poussée de la maladie au cours de la période en double aveugle *versus* placebo (70,4 % *versus* 47,1 %, $p < 0,001$) (figure 1).

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant le délai jusqu'à une poussée de la maladie dans l'étude nr-axSpA II



Remarque : P = Placebo (nombre de patients à risque (nombre de poussées)) ; A = adalimumab (nombre de patients à risque (nombre de poussées)).

Parmi les 68 patients avec des poussées dans le groupe qui a arrêté le traitement, 65 ont reçu 12 semaines de traitement de secours par adalimumab, parmi lesquels 37 (56,9 %) ont de nouveau obtenu une rémission (ASDAS < 1,3) 12 semaines après avoir repris le traitement en ouvert.

À la semaine 68, les patients recevant un traitement continu par adalimumab ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de la nr-axSpA active *versus* les patients qui ont arrêté le traitement pendant la période en double aveugle de l'étude (tableau 14).

Tableau 14
Réponse d'efficacité dans la période contrôlée contre placebo de l'étude nr-axSpA II

Double aveugle réponse à la semaine 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 % ***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 % ***
ASAS ^a rémission partielle	26,8 %	42,1 % **
ASDAS ^c maladie inactive	33,3 %	57,2 % ***
Poussée partielle ^d	64,1 %	40,8 % ***

^a *Assessment of SpondyloArthritis International Society*

^b L'inclusion est définie comme l'inclusion dans la période en ouvert lorsque les patients ont une maladie active.

^c *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

^d Une poussée partielle est définie comme un score ASDAS $\geq 1,3$ mais $< 2,1$ lors de 2 visites consécutives.

***, ** Résultat statistiquement significatif à $p < 0,001$ et $< 0,01$ respectivement pour toutes les comparaisons entre adalimumab et le placebo.

Rhumatisme psoriasique

L'adalimumab, 40 mg toutes les deux semaines, a été étudié chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique modérément à sévèrement actif dans deux études contrôlées contre placebo, les études I et II sur le RPs. Dans l'étude I sur le RPs d'une durée de 24 semaines, on a traité 313 patients adultes qui avaient une réponse inadéquate à un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien, et parmi lesquels environ 50 % prenaient du méthotrexate. Dans l'étude II sur le RPs d'une durée de 12 semaines, 100 patients qui présentaient une réponse inadéquate à un traitement de fond, ont été traités. À la fin des 2 études, 383 patients ont été recrutés dans une étude d'extension en ouvert, au cours de laquelle ils ont reçu 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux.

En raison du petit nombre de patients étudiés, les preuves de l'efficacité de l'adalimumab, chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique à type de spondylarthrite ankylosante, sont insuffisantes.

Tableau 15
Réponse ACR des études contrôlées contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)

Réponse	Étude I sur le RPs		Étude II sur le RPs	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Semaine 12	14 %	58 % ***	16 %	39 % *
Semaine 24	15 %	57 % ***	-	-
ACR 50				
Semaine 12	4 %	36 % ***	2 %	25 % ***
Semaine 24	6 %	39 % ***	-	-
ACR 70				
Semaine 12	1 %	20 % ***	0 %	14 % *
Semaine 24	1 %	23 % ***	-	-

*** $p < 0,001$ pour toutes comparaisons entre l'adalimumab et le placebo

* $p < 0,05$ pour toutes comparaisons entre l'adalimumab et le placebo

- non applicable

Les réponses ACR dans l'étude I sur le RPs étaient identiques avec ou sans traitement concomitant par le méthotrexate.

Les réponses ACR se sont maintenues jusqu'à 136 semaines au cours de l'étude d'extension en ouvert.

Les modifications radiographiques ont été évaluées lors des études du rhumatisme psoriasique. Des images radiographiques des mains, des poignets et des pieds ont été obtenues au début de l'étude puis au cours de la semaine 24 de la phase en double insu, au cours de laquelle les patients étaient sous adalimumab ou sous placebo, et de la semaine 48, lorsque tous les patients recevaient l'adalimumab en ouvert. Un score total de Sharp modifié (modified Total Sharp Score, mTSS), incluant les articulations inter-phalangiennes distales (c'est-à-dire une mesure différente par rapport au TSS utilisé dans les études de la polyarthrite rhumatoïde) a été utilisé.

Comparativement au placebo, l'adalimumab a ralenti la vitesse de progression des atteintes articulaires périphériques, mesurée par les modifications du mTSS (moyenne \pm ET) $0,8 \pm 2,5$ dans le groupe placebo (à la semaine 24) contre $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) dans le groupe adalimumab (à la semaine 48).

Chez 84 % des 102 patients traités par l'adalimumab et ne présentant pas de progression radiographique entre le début de l'étude et la semaine 48, cette absence de progression radiographique s'est poursuivie jusqu'au terme des 144 semaines de traitement.

Comparativement au placebo, les patients sous adalimumab ont montré une amélioration statistiquement significative des capacités fonctionnelles évaluées par le HAQ et la Short Form Health Survey (SF 36) au bout de 24 semaines. Cette amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue jusqu'à la semaine 136 de l'étude d'extension en ouvert.

Psoriasis

L'efficacité et la tolérance de l'adalimumab ont été étudiées lors d'études randomisées menées en double aveugle chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques (intéressant ≥ 10 % de la surface corporelle, avec un indice de sévérité PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 ou ≥ 10) qui étaient candidats à un traitement systémique ou une photothérapie. Au total, 73 % des patients recrutés dans les études I et II sur le psoriasis avaient déjà reçu un traitement systémique ou une photothérapie. L'efficacité et la tolérance de l'adalimumab ont également été étudiées chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds qui étaient candidats à un traitement systémique dans une étude randomisée en double aveugle (étude III sur le psoriasis).

L'étude I sur le psoriasis (REVEAL) a porté sur 1 212 patients pendant trois périodes de traitement. Durant la période A, les patients recevaient un placebo ou l'adalimumab à la dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg une semaine sur deux à partir d'une semaine après la dose initiale. Au bout de 16 semaines de traitement, les patients ayant obtenu au minimum une réponse PASI 75 (amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport aux valeurs initiales), entraient dans la période B et recevaient 40 mg d'adalimumab en ouvert une semaine sur deux. Les patients dont la réponse restait \geq PASI 75 à la semaine 33 et qui avaient été initialement randomisés pour recevoir le traitement actif pendant la période A, ont à nouveau été randomisés pendant la période C pour recevoir 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ou un placebo pendant 19 semaines supplémentaires. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 18,9 et le score PGA (Physician's Global Assessment, évaluation initiale globale du médecin) était compris entre « modéré » (53 % des sujets inclus) et « sévère » (41 %), voire « très sévère » (6 %).

L'étude II sur le psoriasis (CHAMPION) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab à celles du méthotrexate et d'un placebo chez 271 patients. Les patients ont reçu un placebo, une dose initiale de MTX à 7,5 mg, augmentée ensuite jusqu'à la semaine 12, la dose maximale étant de 25 mg, ou bien une dose initiale de 80 mg d'adalimumab suivie de 40 mg une semaine sur deux (en commençant une semaine après la semaine initiale) pendant 16 semaines. On ne dispose d'aucune donnée concernant la comparaison entre l'adalimumab et le MTX au-delà de 16 semaines de traitement. Chez les patients sous MTX ayant atteint une réponse \geq PASI 50 à la semaine 8 et/ou 12, la posologie n'était pas augmentée davantage. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 19,7 et le score PGA initial allait de « léger » (< 1 %) à « modéré » (48 %), « sévère » (46 %) et « très sévère » (6 %).

Les patients ayant participé aux études de phase 2 et de phase 3 dans le psoriasis étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en ouvert, dans laquelle l'adalimumab était administré pendant au moins 108 semaines supplémentaires.

Un des principaux critères d'évaluation des études I et II sur le psoriasis était le pourcentage de patients ayant atteint une réponse PASI 75 entre l'inclusion et la semaine 16 (voir Tableaux 16 et 17).

Tableau 16
Étude I sur le psoriasis (REVEAL) - résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg 1 sem/2 N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA : clair/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Le pourcentage de patients atteignant une réponse PASI 75 a été calculé comme un taux ajusté en fonction du centre d'étude

^b $p < 0,001$, adalimumab vs placebo

Tableau 17
Étude II sur le psoriasis (CHAMPION)
résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg 1 sem/2 N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: clair/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab vs placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab vs méthotrexate

^c $p < 0,01$ adalimumab vs placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab vs méthotrexate

Dans l'étude I sur le psoriasis, 28 % des patients ayant présenté une réponse PASI 75 et randomisés à nouveau pour recevoir le placebo à la semaine 33 et 5 % de ceux poursuivant le traitement par l'adalimumab ($p < 0,001$), ont présenté « une diminution de la réponse appropriée » (score PASI entre la semaine 33 et la semaine 52 (incluse) se traduisant par une réponse $< \text{PASI } 50$ par rapport à l'inclusion, avec un minimum d'augmentation de 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33). Parmi les patients présentant une diminution de la réponse appropriée après la re-randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l'étude d'extension ouverte, 38 % (25/66) et 55 % (36/66) ont retrouvé une réponse PASI 75 au bout de respectivement 12 et 24 semaines.

Un total de 233 patients répondeurs PASI 75 à la semaine 16 et à la semaine 33 ont reçu un traitement en continu par l'adalimumab pendant 52 semaines dans l'étude I et ont poursuivi le traitement par l'adalimumab dans l'étude d'extension en ouvert. Le taux de réponse PASI 75 et PGA clair ou minimal chez ces patients étaient respectivement de 74,7 % et 59,0 %, après 108 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (total de 160 semaines). Dans une analyse où tous les patients sortis d'essai pour effets indésirables ou pour manque d'efficacité ou pour lesquels la dose a été augmentée, ont été considérés comme non-répondeurs, le taux de réponse PASI 75 et PGA clair ou minimal chez ces patients étaient respectivement de 69,6 % et 55,7 %, après 108 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (total de 160 semaines).

Un total de 347 patients répondeurs stables ont participé à une évaluation d'interruption de traitement et de retraitement dans une étude d'extension en ouvert. Durant la période d'interruption de traitement, les symptômes du psoriasis sont réapparus au cours du temps avec un délai médian de rechute (régression vers un PGA « modéré » ou plus sévère) d'environ 5 mois. Aucun patient n'a présenté de rebond durant la phase d'interruption de traitement. 76,5 % (218/285) des patients qui sont entrés dans la période de retraitement ont eu une réponse PGA « clair » ou « minimal » après 16 semaines de retraitement, indépendamment du fait qu'ils aient rechuté ou non durant l'interruption de traitement (69,1 % [123/178] pour les patients qui ont rechuté durant la période d'interruption et 88,8 % [95/107] pour les patients qui n'ont pas rechuté durant la période d'interruption). Un profil de tolérance similaire a été observé durant le retraitement et avant l'interruption de traitement.

L'index dermatologique de qualité de vie DLQI (Dermatology Life Quality Index) a mis en évidence des améliorations significatives à la semaine 16 par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo (études I et II) et au MTX (étude II). Dans l'étude I, les améliorations des scores résumés des composantes physiques et psychologiques du SF-36 étaient également significatives par rapport au placebo.

Dans une étude d'extension en ouvert chez les patients ayant dû augmenter les doses (de 40 mg une semaine sur deux à 40 mg toutes les semaines) en raison d'une réponse PASI inférieure à 50 %, 26,4 % (92/349) et 37,8 % (132/349) des patients ont atteint une réponse PASI 75 à la semaine 12 et à la semaine 24, respectivement.

L'étude III dans le psoriasis (REACH) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab *versus* placebo chez 72 patients présentant un psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab suivi par 40 mg toutes les 2 semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. À la semaine 16, une proportion statistiquement significative plus importante de patients ayant reçu l'adalimumab ont atteint un PGA « clair » ou « pratiquement clair » pour les mains et/ou les pieds par rapport à ceux qui ont reçu le placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, respectivement [p = 0,014]).

L'étude IV dans le psoriasis a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab *versus* placebo chez 217 patients adultes atteints de psoriasis unguéal modéré à sévère. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab, suivie par 40 mg toutes les deux semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou un placebo pendant 26 semaines suivi d'un traitement par adalimumab en ouvert pendant 26 semaines supplémentaires. L'évaluation du psoriasis unguéal a été faite sur la base de l'indice modifié de sévérité du psoriasis unguéal (mNAPSI, *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), de l'évaluation globale par le médecin de la sévérité du psoriasis des ongles des mains (PGA-F, *31 Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) et de l'indice de sévérité du psoriasis unguéal (NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*) (voir Tableau 18). L'adalimumab a démontré un bénéfice dans le traitement des patients atteints de psoriasis unguéal présentant différents degrés d'atteinte cutanée (Surface Corporelle Atteinte SCA ≥ 10 % (60 % des patients) et SCA < 10 % et ≥ 5 % (40 % des patients)).

Tableau 18
Étude IV sur le psoriasis. Résultats d'efficacité à 16, 26 et 52 semaines

Critères	Semaine 16 contrôlée <i>versus</i> placebo		Semaine 26 contrôlée <i>versus</i> placebo		Semaine 52 en ouvert
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 109	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F clear/minimal et ≥ 2-grade d'amélioration (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Pourcentage de variation du NAPSI des ongles des mains total (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumab *vs* placebo

Les patients traités par l'adalimumab ont montré des améliorations statistiquement significatives du DLQI à la semaine 26 par rapport au groupe placebo.

Hidrosadénite suppurée

La sécurité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées au cours d'études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo et d'une étude d'extension en ouvert chez des patients adultes atteints d'hidrosadénite suppurée (HS) modérée à sévère ayant présenté une intolérance, une contre-indication ou une réponse insuffisante à un traitement antibiotique systémique de 3 mois minimum. Les patients des études HS-I et HS-II présentaient une maladie de stade II ou III selon la classification de Hurley, avec au moins 3 abcès ou nodules inflammatoires.

L'étude HS-I (PIONEER I) a évalué 307 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou l'adalimumab à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. L'utilisation concomitante d'antibiotiques n'était pas autorisée au cours de l'étude. Après 12 semaines de traitement, les patients traités par l'adalimumab au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l'un des 3 groupes de traitement (adalimumab 40 mg toutes les semaines, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe adalimumab 40 mg toutes les semaines de la période B.

L'étude HS-II (PIONEER II) a évalué 326 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou l'adalimumab à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. 19,3 % des patients ont poursuivi pendant la durée de l'étude le traitement antibiotique oral qu'ils avaient à l'inclusion. Après 12 semaines de traitement, les patients traités par l'adalimumab au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l'un des 3 groupes de traitement (adalimumab 40 mg toutes les semaines, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe placebo de la période B.

Les patients des études HS-I et HS-II étaient éligibles à l'inclusion dans une étude d'extension en ouvert au cours de laquelle l'adalimumab 40 mg était administré toutes les semaines. L'exposition moyenne dans toute la population sous adalimumab était de 762 jours. Tout au long des 3 études, les patients ont utilisé quotidiennement un antiseptique local sur leurs lésions.

Réponse clinique

La réduction des lésions inflammatoires et la prévention de l'aggravation des abcès et des fistules drainantes ont été évaluées à l'aide du score de réponse clinique dans l'hidrosadénite suppurée (HiSCR : réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès ni du nombre de fistules drainantes par rapport aux valeurs à l'inclusion). La réduction de la douleur cutanée liée à l'HS a été évaluée à l'aide d'une échelle numérique chez les patients de l'étude qui présentaient à l'inclusion un score initial supérieur ou égal à 3 sur une échelle de 11 points.

À la semaine 12, il y a eu significativement plus de répondeurs HiSCR dans le groupe adalimumab comparativement au groupe placebo. À la semaine 12 de l'étude HS-II, un pourcentage significativement plus élevé de patients a obtenu une réduction cliniquement significative de la douleur liée à l'HS (voir tableau 19). Les patients traités par l'adalimumab présentaient une réduction significative du risque de poussée de la maladie au cours des 12 premières semaines de traitement.

Tableau 19
Résultats d'efficacité à 12 semaines, études HS-I et HS-II

	Etude HS-I		Etude HS-II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg par semaine	Placebo	Adalimumab 40 mg par semaine
HiSCR^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
Réduction ≥ 30 % de la douleur cutanée^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* p < 0,05, ***p < 0,001, adalimumab *versus* placebo

^aChez tous les patients randomisés

^bChez les patients présentant un score de la douleur cutanée à l'inclusion ≥ 3, sur la base d'une échelle numérique de 0-10, avec 0 = aucune douleur cutanée et 10 = pire douleur cutanée imaginable

Le traitement par l'adalimumab 40 mg toutes les semaines a réduit significativement le risque d'aggravation des abcès et fistules drainantes. Au cours des 12 premières semaines des études HS-I et HS-II, environ deux fois plus de patients du groupe placebo ont présenté une aggravation des abcès (23,0 % versus 11,4 %, respectivement) et des fistules drainantes (30,0 % versus 13,9 %, respectivement), comparativement aux groupes adalimumab.

Versus placebo, des améliorations plus importantes entre l'inclusion et la semaine 12 ont été observées en termes de qualité de vie liée à la santé spécifique à la peau mesurée par l'indice de qualité de vie dermatologique (DLQI ; études HS-I et HS-II), de satisfaction globale du patient par rapport à son traitement médicamenteux mesurée par le questionnaire de satisfaction relative au traitement médicamenteux (TSQM ; études HS-I et HS-II), et de santé physique mesurée par la composante physique du score SF-36 (étude HS-I).

Chez les patients présentant au moins une réponse partielle à la semaine 12, traités par l'adalimumab 40 mg administré toutes les semaines, le taux de réponse clinique HiSCR à la semaine 36 était plus élevé chez les patients recevant l'adalimumab toutes les semaines par rapport aux patients chez lesquels la fréquence d'administration était réduite à toutes les deux semaines ou chez lesquels le traitement était interrompu (voir tableau 20).

Tableau 20

Pourcentage de patients^a répondeurs HiSCR^b aux semaines 24 et 36 après re-randomisation des traitements à la semaine 12, patients issus du groupe sous adalimumab toutes les semaines

	Placebo (arrêt du traitement) N = 73	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 70	Adalimumab 40 mg par semaine N = 70
Semaine 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Semaine 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Patients ayant présenté au moins une réponse partielle au traitement par adalimumab 40 mg par semaine après 12 semaines

^b Les patients répondant aux critères spécifiés dans le protocole en termes de perte de réponse ou d'absence d'amélioration devaient sortir de l'étude et étaient comptabilisés comme non-répondeurs

Parmi les patients présentant au moins une réponse partielle à la semaine 12 et traités en continu par l'adalimumab toutes les semaines, le taux de répondeurs HiSCR était de 68,3 % à la semaine 48 et de 65,1 % à la semaine 96. Le traitement à long terme par adalimumab 40 mg une fois par semaine pendant 96 semaines n'a pas révélé de nouveaux signaux de sécurité.

Parmi les patients dont le traitement par l'adalimumab a été interrompu à la semaine 12 dans les études HS-I et HS-II, le taux de répondeurs HiSCR 12 semaines après la ré-introduction de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines était revenu à des valeurs similaires à celles observées avant l'interruption du traitement (56,0 %).

Maladie de Crohn

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées chez plus de 1 500 patients ayant une maladie de Crohn modérée à sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn [Crohn's Disease Activity Index (CDAI)] ≥ 220 et ≤ 450) dans des études randomisées, en double aveugle, *versus* placebo. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 80 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

L'induction d'une rémission clinique (définie par un indice CDAI < 150) a été évaluée dans deux études, l'étude I sur la MC (CLASSIC I) et l'étude II sur la MC (GAIN). Dans l'étude I sur la MC, 299 patients non précédemment traités par un anti-TNF ont été randomisés vers l'un des quatre groupes de traitement de l'étude ; placebo aux semaines 0 et 2, 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2, et 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2. Dans l'étude II sur la MC, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 soit un placebo aux semaines 0 et 2. Les non-répondeurs primaires ont été exclus des études et ces patients n'ont par conséquent pas fait l'objet d'autres évaluations.

Le maintien de la rémission clinique a été évalué dans l'étude III sur la MC (CHARM). Dans l'étude III sur la MC, 854 patients ont reçu en ouvert 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. À la semaine 4, les patients ont été randomisés pour recevoir 40 mg toutes les deux semaines ou 40 mg toutes les semaines soit un placebo pour une durée totale de 56 semaines. Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI ≥ 70) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément de ceux n'ayant pas présenté de réponse clinique à la semaine 4. La diminution progressive des corticoïdes était autorisée après la semaine 8.

Les taux d'induction d'une rémission et de réponse enregistrés dans les études I et II sur la MC sont présentés dans le tableau 21.

Tableau 21
Induction d'une rémission clinique et d'une réponse
(pourcentage de patients)

	Étude I sur la MC : patients naïfs d'infliximab			Étude II sur la MC : patients précédemment traités par l'infliximab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Semaine 4					
Rémission clinique	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Réponse clinique (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Toutes les valeurs de *p* correspondent à des comparaisons appariées des pourcentages pour adalimumab *versus* placebo

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Des taux de rémission similaires ont été observés pour les schémas d'induction 160/80 mg et 80/40 mg à la semaine 8 et les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe 160/80 mg.

Dans l'étude III sur la MC, 58 % (499/854) des patients présentaient une réponse clinique à la semaine 4 et ont été évalués dans l'analyse principale. Parmi les patients présentant une réponse clinique à la semaine 4, 48 % avaient été préalablement exposés à un autre traitement anti-TNF. Les taux de maintien de la rémission et de réponse sont présentés dans le tableau 22. Les résultats de rémission clinique sont restés relativement constants, indépendamment de l'exposition antérieure éventuelle à un anti-TNF.

Les hospitalisations et les interventions chirurgicales liées à la maladie ont été réduites de manière statistiquement significative avec l'adalimumab comparé au placebo à la semaine 56.

Tableau 22
Maintien de la rémission clinique et de la réponse
(pourcentage de patients)

	Placebo	40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines	40 mg d'adalimumab toutes les semaines
Semaine 26	N = 170	N = 172	N = 157
Rémission clinique	17 %	40 %*	47 %*
Réponse clinique (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patients en rémission sans corticoïdes depuis > = 90 jours ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Semaine 56	N = 170	N = 172	N = 157
Rémission clinique	12 %	36 %*	41 %*
Réponse clinique (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patients en rémission sans corticoïdes depuis > = 90 jours ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 pour adalimumab *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

** p < 0,02 pour adalimumab *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43 % des patients recevant un traitement d'entretien par l'adalimumab ont répondu à la semaine 12 contre 30 % des patients recevant le placebo en traitement d'entretien. Ces résultats suggèrent que certains patients n'ayant pas répondu à la semaine 4 bénéficient de la poursuite du traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines n'est pas significativement associée à plus de réponses (voir rubrique 4.2).

117/276 patients de l'étude I sur la MC et 272/777 patients des études II et III sur la MC ont été suivis pendant au moins 3 ans de traitement en ouvert par l'adalimumab. 88 et 189 patients, respectivement, sont restés en rémission clinique. La réponse clinique (CR-100) a été maintenue chez 102 et 233 patients, respectivement.

Qualité de vie

Dans les études I et II sur la MC, une amélioration statistiquement significative du score total du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ) spécifique de la maladie a été obtenue à la semaine 4 chez les patients traités par l'adalimumab 80/40 mg et 160/80 mg *versus* placebo et également aux semaines 26 et 56 dans l'étude III sur la MC ainsi que dans tous les groupes traités par l'adalimumab *versus* placebo.

Rectocolite hémorragique

La tolérance et l'efficacité de doses multiples d'adalimumab ont été évaluées chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score endoscopique de 2 à 3) dans des études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo.

Dans l'étude I sur la RCH, 390 patients naïfs d'anti-TNF ont été randomisés pour recevoir soit un placebo aux semaines 0 et 2, soit 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2, soit 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivis de 40 mg à la semaine 2. Après la semaine 2, les patients des deux groupes adalimumab ont reçu 40 mg toutes les 2 semaines. La rémission clinique (définie par un score Mayo ≤ 2 sans aucun sous-score > 1) a été évaluée à la semaine 8.

Dans l'étude II sur la RCH, 248 patients ont reçu 160 mg d'adalimumab à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 puis 40 mg toutes les 2 semaines et 246 patients ont reçu un placebo. Les résultats cliniques ont été évalués en termes d'induction d'une rémission à la semaine 8 et de maintien de la rémission à la semaine 52.

Les taux de rémission clinique *versus* placebo à la semaine 8 ont été significativement plus importants chez les patients ayant reçu un traitement d'induction par 160/80 mg d'adalimumab dans l'étude I sur la RCH (respectivement 18 % *versus* 9 %, $p = 0,031$) et dans l'étude II sur la RCH (respectivement 17 % *versus* 9 %, $p = 0,019$). Dans l'étude II sur la RCH, parmi les patients traités par l'adalimumab qui étaient en rémission à la semaine 8, 21/41 (51 %) étaient en rémission à la semaine 52.

Les résultats de l'ensemble de la population de l'étude II sur la RCH sont présentés dans le tableau 23.

Tableau 23
Réponse, rémission et cicatrisation de la muqueuse dans l'étude II sur la RCH
(Pourcentage de patients)

	Placebo	40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines
Semaine 52	N = 246	N = 248
Réponse clinique	18 %	30 %*
Rémission clinique	9 %	17 %*
Cicatrisation de la muqueuse	15 %	25 %*
Rémission sans corticoïdes depuis \geq 90 jours ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Semaines 8 et 52		
Réponse maintenue	12 %	24 %**
Rémission maintenue	4 %	8 %*
Cicatrisation de la muqueuse maintenue	11 %	19 %*

Une rémission clinique est définie par un score Mayo ≤ 2 sans aucun sous-score > 1 ;

La réponse clinique est une diminution du score Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 % par rapport à la valeur de base associée à une diminution du sous-score de saignement rectal [SSR] ≥ 1 ou une valeur absolue du SSR de 0 ou 1 ;

* $p < 0,05$ pour adalimumab *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

** $p < 0,001$ pour adalimumab *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Parmi les patients ayant une réponse clinique à la 8^e semaine, 47 % étaient en réponse clinique, 29 % étaient en rémission clinique, 41 % avaient une cicatrisation de la muqueuse et 20 % étaient en rémission sans corticoïdes depuis plus de 90 jours à la semaine 52.

Environ 40 % des patients de l'étude II sur la RCH étaient en échec à un traitement anti-TNF antérieur par l'infliximab. L'efficacité de l'adalimumab chez ces patients était moindre *versus* celle chez les patients naïfs d'anti-TNF. Parmi les patients en échec à un traitement anti-TNF antérieur, une rémission a été obtenue à la semaine 52 chez 3 % des patients sous placebo et 10 % des patients sous adalimumab.

Les patients des études I et II sur la RCH avaient la possibilité d'être inclus dans l'étude d'extension à long terme en ouvert (étude III sur la RCH). Après 3 ans de traitement par l'adalimumab, 75 % (301/402) continuaient à être en rémission clinique selon le score Mayo partiel.

Taux d'hospitalisation

Pendant les 52 semaines des études I et II dans la RCH, des taux plus faibles d'hospitalisation toutes causes confondues et d'hospitalisation liée à la RCH ont été observés dans le bras traité par l'adalimumab comparé au bras placebo. Le nombre d'hospitalisations toutes causes confondues dans le groupe traité par l'adalimumab était de 0,18 par patient-année versus 0,26 par patient-année dans le groupe placebo et le nombre correspondant d'hospitalisations liées à la RCH était de 0,12 par patient-année versus 0,22 par patient-année.

Qualité de vie

Dans l'étude II sur la RCH, le traitement par l'adalimumab entraînait des améliorations du score du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ).

Uvéite

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées chez des patients adultes atteints d'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de panuvéite, à l'exclusion des patients présentant une uvéite antérieure isolée, dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (UV I et II). Les patients recevaient un placebo ou l'adalimumab à la dose initiale de 80 mg puis de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'administration concomitante d'un immunosuppresseur non biologique à dose stable était autorisée.

L'étude UV I a évalué 217 patients présentant une uvéite active malgré un traitement par corticoïdes (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 60 mg/jour). Au moment de l'inclusion dans l'étude, tous les patients ont reçu une dose de 60 mg/jour de prednisone pendant deux semaines, progressivement réduite selon un schéma standardisé jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 15.

L'étude UV II a évalué 226 patients présentant une uvéite inactive nécessitant une corticothérapie chronique (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 35 mg/jour) au moment de l'inclusion dans l'étude pour contrôler leur maladie. La dose de corticoïdes était progressivement réduite selon un schéma standardisé jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 19.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était le « délai de survenue de la rechute ». La rechute était définie par un critère composite basé sur la présence de lésions vasculaires rétiniennes et/ou chorioretiniennes inflammatoires, le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, l'inflammation vitréenne et la meilleure acuité visuelle corrigée.

Les patients ayant terminé les études UV I et UV II étaient éligible pour participer à une étude d'extension à long terme non contrôlée d'une durée initialement prévue de 78 semaines. Les patients ont été autorisés à continuer à prendre le médicament de l'étude au-delà de la semaine 78 jusqu'à ce qu'ils aient accès à l'adalimumab.

Réponse clinique

Les résultats des deux études ont mis en évidence une réduction statistiquement significative du risque de rechute chez les patients traités par l'adalimumab comparativement aux patients recevant le placebo (voir tableau 24). Les deux études ont montré un effet précoce et durable sur le taux de rechute sous adalimumab comparativement au placebo (voir figure 2).

Tableau 24
Délai de survenue de la rechute dans les études UV I et UV II

Analyse traitement	N	Rechute N (%)	Délai médian de survenue de la rechute (mois)	HR ^a	IC à 95 % pour le HR ^a	Valeur de p ^b
Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 6 dans l'étude UV I						
Analyse principale (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 ; 0,70	< 0,001
Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 2 dans l'étude UV II						
Analyse principale (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39 ; 0,84	0,004

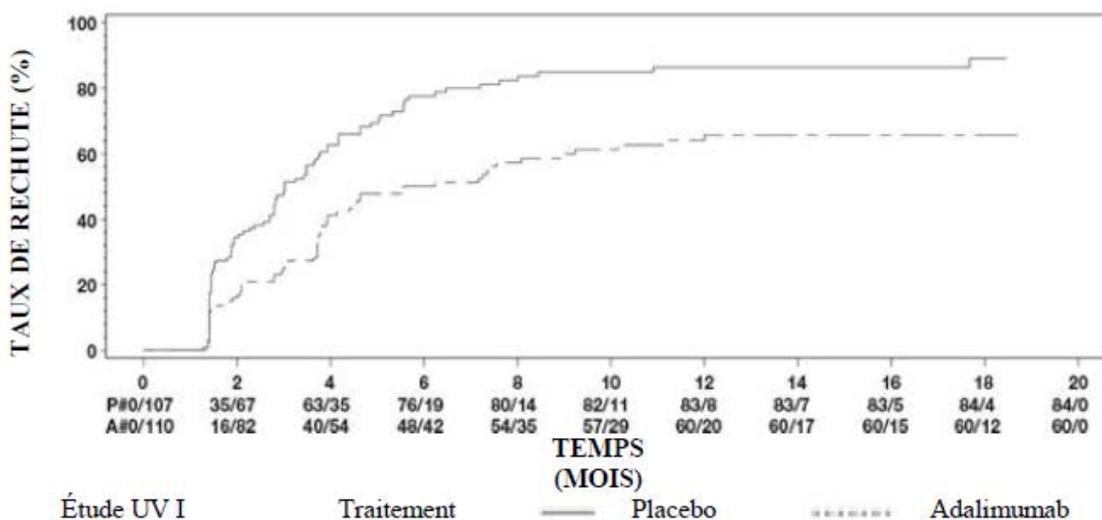
Remarque : la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

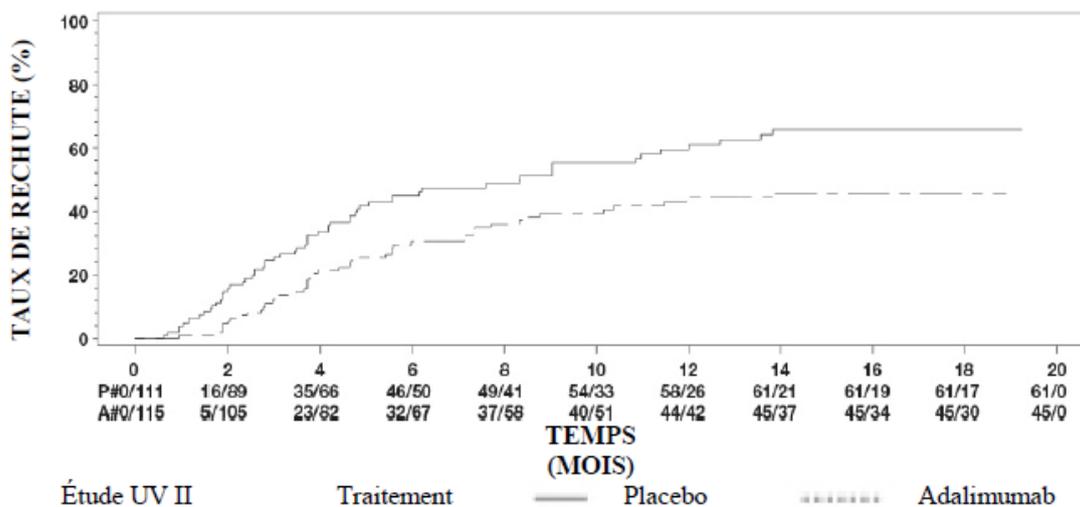
^a HR pour l'adalimumab *versus* placebo par une analyse de régression à risque proportionnel ajusté sur le traitement

^b Valeur p bilatérale selon le test de log-rank

^c NE = non estimable. Moins de la moitié des patients à risque ont présenté un événement

Figure 2
Courbes de Kaplan-Meier illustrant le délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II)





Remarque : P# = Placebo (Nombre d'événements/Nombre de patients à risque) ; A# = Adalimumab (Nombre d'événements/Nombre de patients à risque).

Dans l'étude UV I, des différences statistiquement significatives en faveur de l'adalimumab *versus* placebo ont été observées pour chaque composante du critère de rechute. Dans l'étude UV II, des différences statistiquement significatives ont été observées pour l'acuité visuelle, toutes les autres composantes étaient cependant numériquement en faveur de l'adalimumab.

Sur les 424 patients inclus dans l'extension à long-terme non contrôlée des études UV I et UV II, 60 patients ont été considérés inéligibles (par exemple, en raison de déviations ou en raison de complications secondaires à une rétinopathie diabétique, suite à une chirurgie de la cataracte ou une vitrectomie) et ont été exclus de l'analyse des critères primaires d'efficacité. Sur les 364 patients restants, 269 patients évaluable (74 %) ont été traités pendant 78 semaines en ouvert par l'adalimumab. Sur la base des données observées, 216 (80,3 %) étaient en phase de quiescence (absence de lésions inflammatoires actives, Tyndall cellulaire $\leq 0,5+$, inflammation du vitré de grade $\leq 0,5+$) avec corticothérapie concomitante à une dose $\leq 7,5$ mg par jour, et 178 (66,2 %) étaient en phase de quiescence sans corticoïdes. La meilleure acuité visuelle corrigée était soit améliorée soit maintenue (détérioration < 5 lettres) pour 88,6 % des yeux évalués à la semaine 78. Les données au-delà de la semaine 78 concordaient globalement avec ces résultats, mais le nombre de sujets inclus a diminué après cette période. Dans l'ensemble, parmi les patients sortis de l'étude, 18 % ont arrêté l'étude en raison d'événements indésirables et 8 % en raison d'une réponse insuffisante au traitement par l'adalimumab.

Qualité de vie

Les résultats rapportés par les patients en termes de qualité de vie liée à la fonction visuelle ont fait l'objet d'une évaluation dans les deux études cliniques, à l'aide du questionnaire de qualité de vie NEI VFQ-25. La majorité des sous-scores étaient numériquement en faveur de l'adalimumab, avec des différences moyennes statistiquement significatives en termes de vision générale, douleur oculaire, vision de près, santé mentale, et de score total dans l'étude UV I, et en termes de vision générale et santé mentale dans l'étude UV II. Les effets sur la qualité de vie liée à la fonction visuelle n'étaient pas numériquement en faveur de l'adalimumab pour le sous-score vision des couleurs dans l'étude UV I et pour les sous-scores vision des couleurs, vision périphérique et vision de près dans l'étude UV II.

Immunogénicité

Des anticorps anti-adalimumab peuvent se développer pendant le traitement par l'adalimumab. La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une

diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'effets indésirables.

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans deux études (AJIp I et II) chez des enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active ou une AJI d'évolution polyarticulaire, qui présentaient différentes formes de début de la maladie (le plus souvent polyarthrite avec facteur rhumatoïde négatif ou positif et oligoarthrite étendue).

AJIp I

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle en groupes parallèles menée chez 171 enfants (de 4 à 17 ans) présentant une AJI polyarticulaire. Dans la phase de pré-inclusion en ouvert (PI-O), les patients ont été stratifiés en deux groupes : patients traités par MTX (méthotrexate) ou non traités par MTX. Les patients de la strate « sans MTX » étaient naïfs de traitement ou le MTX avait été arrêté deux semaines au moins avant l'administration du médicament à l'étude. Les patients sont restés sous doses stables d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou de prednisone ($\leq 0,2$ mg/kg/jour ou 10 mg/jour au maximum). Dans la phase de pré-inclusion en ouvert, tous les patients ont reçu 24 mg/m² d'adalimumab, jusqu'à un maximum de 40 mg, toutes les deux semaines pendant 16 semaines. Le tableau 25 présente la distribution des patients par âge et doses minimales, médianes et maximales reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert.

Tableau 25
Distribution des patients par âge et doses d'adalimumab reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert

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

Les patients présentant une réponse ACR 30 pédiatrique en semaine 16 étaient éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle (DA) et ils ont reçu l'adalimumab à raison de 24 mg/m² jusqu'à un maximum de 40 mg ou le placebo toutes les deux semaines pendant 32 semaines de plus ou jusqu'à une poussée de la maladie. Une poussée était définie comme une aggravation d'au moins 30 % d'au moins 3 des 6 critères du score ACR pédiatrique, la présence d'au moins deux articulations actives et une amélioration supérieure à 30 % d'un critère seulement sur les six. Après 32 semaines ou au moment d'une poussée de la maladie, les patients étaient éligibles pour entrer dans la phase d'extension en ouvert.

Tableau 26
Réponses ACR 30 pédiatrique dans l'étude de l'AJI

Strate	MTX		Sans MTX	
Phase				
Pré-inclusion en ouvert de 16 semaines				
Réponse ACR 30 Péd. (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Critères d'efficacité				
Double aveugle de 32 semaines	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Poussées de la maladie à la fin des 32 semaines ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Délai médian jusqu'à une poussée de la maladie	> 32 semaines	20 semaines	> 32 semaines	14 semaines

^a Réponses ACR Péd. 30/50/70 en semaine 48 significativement plus élevées que celles des patients sous placebo.

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Chez les sujets qui avaient répondu en semaine 16 (n = 144), les réponses ACR Pédiatrique 30/50/70/90 ont été maintenues pendant des durées allant jusqu'à six ans dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui avaient reçu l'adalimumab pendant toute l'étude. Dix-neuf patients dont 11 du groupe d'âge de 4 à 12 ans et 8 du groupe d'âge de 13 à 17 ans ont été traités pendant 6 ans ou plus.

Les réponses globales ont été généralement supérieures et le nombre de patients ayant développé des anticorps a été plus faible avec l'association adalimumab plus MTX qu'avec l'adalimumab en monothérapie. En tenant compte de ces résultats, l'adalimumab est recommandé en association avec le MTX et en monothérapie chez les patients pour lesquels le traitement par MTX est inadapté (voir rubrique 4.2).

AJIp II

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude ouverte, multicentrique chez 32 enfants (âgés de 2 à 4 ans ou âgés de 4 ans et plus, de poids < 15 kg) présentant une AJI polyarticulaire modérément à sévèrement active. Les patients ont reçu l'adalimumab à la dose de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 20 mg en une seule injection sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant au moins 24 semaines. Durant l'étude, la plupart des patients avaient un traitement concomitant par MTX, une plus faible proportion avait des corticoïdes ou des AINS.

À la semaine 12 et à la semaine 24, la réponse ACR 30 Pédiatrique était de 93,5 % et de 90,0 %, respectivement, en utilisant les données observées. La proportion de patients avec ACR 50/70/90 Pédiatrique à la semaine 12 et à la semaine 24 était de 90,3 %/ 61,3 %/38,7 % et 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivement. Parmi ceux ayant répondu (ACR 30 Pédiatrique) à la semaine 24 (n = 27 sur les 30 patients), la réponse ACR 30 Pédiatrique était maintenue jusqu'à 60 semaines dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui ont reçu l'adalimumab durant toute cette période. Globalement, 20 patients ont été traités pendant 60 semaines ou plus.

Arthrite liée à l'enthésite

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée en double aveugle chez 46 patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) présentant une arthrite liée à l'enthésite modérée. Les patients ont été randomisés pour recevoir, toutes les deux semaines pendant 12 semaines, soit une dose d'adalimumab de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 40 mg, soit un placebo. La phase en double aveugle a été suivie d'une phase en

ouvert durant laquelle les patients recevaient une dose d'adalimumab de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 40 mg toutes les deux semaines par voie sous-cutanée pendant 192 semaines supplémentaires. Le critère d'évaluation principal était la variation en pourcentage du nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite (gonflement non lié à une malformation ou articulations avec perte de mouvement et douleur et/ou sensibilité) entre l'inclusion et la semaine 12. Une réduction moyenne de -62,6 % (variation médiane : -88,9 %) a été observée chez les patients traités par l'adalimumab par rapport à -11,6 % (variation médiane : -50,0 %) chez les patients recevant le placebo. L'amélioration relative au nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite a été maintenue au cours de la phase en ouvert jusqu'à la semaine 156 pour les 26 patients sur les 31 (84 %) du groupe adalimumab qui sont restés dans l'étude. Une amélioration clinique, mais non statistiquement significative a été observée chez la majorité des patients pour les critères secondaires tels que le nombre de sites d'enthésite, le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, et la réponse selon les critères ACR 50 et 70 pédiatriques.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

L'efficacité de l'adalimumab a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée en double aveugle chez 114 patients pédiatriques âgés de 4 ans et plus présentant un psoriasis en plaques chronique sévère (défini par un score PGA ≥ 4 ou une atteinte de la surface corporelle > 20 % ou > 10 % avec des lésions très épaisses ou un score PASI ≥ 20 ou ≥ 10 avec atteinte cliniquement significative du visage, des organes génitaux ou des mains et/ou pieds) qui n'était pas suffisamment contrôlé par un traitement topique et l'héliothérapie ou la photothérapie.

Les patients ont reçu de l'adalimumab à la dose de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines (jusqu'à 40 mg), ou 0,4 mg/kg toutes les deux semaines (jusqu'à 20 mg) ou le méthotrexate à la dose de 0,1 à 0,4 mg/kg une fois par semaine (jusqu'à 25 mg). À la semaine 16, il y a eu plus de répondeurs (par ex. PASI 75) chez les patients randomisés dans le groupe adalimumab 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par rapport aux patients randomisés dans le groupe adalimumab 0,4 mg/kg toutes les deux semaines ou le MTX.

Tableau 27
Psoriasis en plaques pédiatrique – résultats d'efficacité à 16 semaines

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines N = 38
PASI 75^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA : clair/minimal^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = méthotrexate

^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

Chez les patients ayant obtenu un score PASI 75 et un score PGA « clair ou minimal », le traitement a été arrêté pendant une durée allant jusqu'à 36 semaines et ils ont été suivis pour détecter une perte de contrôle de la maladie (c'est-à-dire une aggravation d'au moins 2 grades du score PGA). Les patients ont ensuite été retraités par l'adalimumab 0,8 mg/kg toutes les deux semaines pendant 16 semaines supplémentaires et les taux de réponse observés pendant le retraitement ont été comparables à ceux rapportés pendant la phase en double aveugle antérieure : réponse PASI 75 chez 78,9 % des patients (15 sur 19) et score PGA « clair ou minimal » chez 52,6 % (10 sur 19).

Dans la phase en ouvert de l'étude, les réponses PASI 75 et PGA « clair ou minimal » ont été maintenues pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines supplémentaires sans nouveaux signaux de sécurité.

Hidrosadénite suppurée de l'adolescent

Il n'existe pas d'essai clinique conduit avec l'adalimumab chez des adolescents atteints d'HS. L'efficacité de l'adalimumab pour le traitement des adolescents atteints d'HS est prédite sur la base de l'efficacité et de la relation exposition-réponse démontrées chez des patients adultes atteints d'HS ainsi que de la probabilité que l'évolution de la maladie, sa physiopathologie et les effets du médicament soient sensiblement similaires à ceux observés chez les adultes aux mêmes niveaux d'exposition. La tolérance de la dose recommandée d'adalimumab chez les adolescents atteints d'HS est basée sur le profil de tolérance de l'adalimumab dans ses indications croisées chez les adultes et chez les patients pédiatriques à des doses similaires ou plus fréquentes (voir rubrique 5.2).

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab dans le traitement d'induction et le traitement d'entretien à des doses déterminées en fonction du poids (< 40 kg ou ≥ 40 kg) chez 192 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (inclus), présentant une maladie de Crohn (MC) modérée à sévère (définie par un indice d'activité de la maladie de Crohn chez l'enfant [Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)] > 30). Les patients devaient ne pas avoir répondu à un traitement conventionnel de la MC (comprenant un corticoïde et/ou un immunomodulateur). Les patients pouvaient également ne plus répondre ou être intolérants à l'infliximab.

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction en ouvert à une dose déterminée en fonction de leur poids initial : 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 pour les patients de poids ≥ 40 kg et respectivement 80 mg et 40 mg pour les patients de poids < 40 kg.

À la semaine 4, les patients ont été randomisés selon un rapport 1/1, en fonction de leur poids à cette date, pour recevoir le schéma posologique d'entretien soit à dose faible soit à dose standard, comme le montre le tableau 28.

Tableau 28
Schéma posologique d'entretien

Poids du patient	Dose faible	Dose standard
< 40 kg	10 mg toutes les deux semaines	20 mg toutes les deux semaines
≥ 40 kg	20 mg toutes les deux semaines	40 mg toutes les deux semaines

Résultats d'efficacité

Le critère de jugement principal de l'étude était la rémission clinique à la semaine 26, définie par un score PCDAI ≤ 10.

Les taux de rémission clinique et de réponse clinique (définie par une réduction du score PCDAI d'au moins 15 points par rapport à la valeur initiale) sont présentés dans le tableau 29. Les taux d'arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs sont présentés dans le tableau 30.

Tableau 29
Étude sur la MC pédiatrique
Rémission et réponse clinique (PCDAI)

	Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines N = 93	Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines N = 95	Valeur de <i>p</i>*
Semaine 26			
Rémission clinique	38,7 %	28,4 %	0,075
Réponse clinique	59,1 %	48,4 %	0,073
Semaine 52			
Rémission clinique	33,3 %	23,2 %	0,100
Réponse clinique	41,9 %	28,4 %	0,038

* Valeur de *p* pour la comparaison dose standard *versus* dose faible.

Tableau 30
Étude sur la MC pédiatrique
Arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs et fermeture des fistules

	Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines N = 33	Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines N = 38	Valeur de <i>p</i>¹
Arrêt des corticoïdes	N = 33	N = 38	
Semaine 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semaine 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Arrêt des immunomodulateurs²	N = 60	N = 57	
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fermeture des fistules³	N = 15	N = 21	
Semaine 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semaine 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ Valeur de *p* pour la comparaison dose standard *versus* dose faible

² Le traitement immunosuppresseur ne pouvait être arrêté qu'à partir de la semaine 26, à la libre appréciation de l'investigateur, si le patient répondait au critère de réponse clinique

³ Définie comme la fermeture de toutes les fistules, à au moins 2 visites consécutives après la visite initiale

Des augmentations statistiquement significatives (amélioration) de l'indice de masse corporelle et de la vitesse de croissance staturale ont été observées dans les deux groupes de traitement entre la visite initiale et les semaines 26 et 52.

Des améliorations statistiquement et cliniquement significatives par rapport à la visite initiale ont également été observées dans les deux groupes de traitement pour les paramètres de qualité de vie (y compris IMPACT III).

Cent patients (n = 100) issus de l'étude sur la MC pédiatrique ont été inclus dans une étude d'extension à long terme, en ouvert. Après 5 ans de traitement par l'adalimumab, 74,0 % (37/50) des 50 patients restant dans l'étude continuaient à être en rémission clinique et 92,0 % (46/50) des patients continuaient à être en réponse clinique selon le score PCDAI.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée chez 93 patients âgés de 5 à 17 ans et atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score endoscopique de 2 à 3 points, confirmé par une endoscopie évaluée par une relecture centralisée) qui présentaient une

réponse inadéquate ou une intolérance au traitement conventionnel. Environ 16 % des patients de l'étude étaient en échec d'un précédent traitement par anti-TNF. Les patients recevant des corticoïdes au moment de l'inclusion ont été autorisés à diminuer progressivement leur traitement par corticoïdes après la semaine 4.

Au cours de la période d'induction de l'étude, 77 patients ont été randomisés (3:2) pour recevoir un traitement en double aveugle par adalimumab à une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ; ou une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, un placebo à la semaine 1 et une dose de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2. Les deux groupes ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6. Suite à un amendement de l'étude, 16 patients ont reçu un traitement en ouvert par adalimumab à la dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2.

À la semaine 8, 62 patients ayant présenté une réponse clinique selon le score Mayo partiel (SMP ; définie comme une diminution du SMP ≥ 2 points et ≥ 30 % par rapport à la valeur initiale) ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien en double aveugle par adalimumab à une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine, ou une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines. Après l'amendement, 12 patients ayant présenté une réponse clinique d'après le SMP ont été randomisés pour recevoir un placebo, mais ces derniers n'ont pas été inclus dans l'analyse principale d'efficacité.

Une poussée de la maladie était définie comme une augmentation du SMP d'au moins 3 points (pour les patients présentant un SMP de 0 à 2 à la semaine 8), d'au moins 2 points (pour les patients présentant un SMP de 3 à 4 à la semaine 8), ou d'au moins 1 point (pour les patients présentant un SMP de 5 à 6 à la semaine 8).

Les patients dont l'état répondait aux critères de poussée de la maladie à la semaine 12 ou après ont été randomisés pour recevoir une dose de réinduction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) ou une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) et ont conservé leur dose d'entretien respective par la suite.

Résultats d'efficacité

Les co-critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la rémission clinique selon le SMP (définie par un SMP ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1) à la semaine 8, et la rémission clinique selon le score SMT (score Mayo total) (définie par un score Mayo ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1) à la semaine 52 chez les patients ayant obtenu une réponse clinique d'après le SMP à la semaine 8. À la semaine 8, les taux de rémission clinique selon le SMP pour les patients de chaque groupe ayant reçu le traitement d'induction par adalimumab en double aveugle sont présentés dans le tableau 31.

Tableau 31
Rémission clinique selon le SMP à 8 semaines

	Adalimumab^a dose maximale de 160 mg à la semaine 0/ placebo à la semaine 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} dose maximale de 60 mg à la semaine 0 et à la semaine 1 N = 47
Rémission clinique	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
<p>^a Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, placebo à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2</p> <p>^b Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2</p> <p>^c En excluant la dose d'induction en ouvert de l'adalimumab de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2</p> <p>Remarque 1 : les deux groupes du traitement d'induction ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6.</p> <p>Remarque 2 : pour les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 8, le critère d'évaluation est considéré comme n'étant pas atteint.</p>		

À la semaine 52, la rémission clinique selon le SMT chez les patients ayant présenté une réponse clinique à la semaine 8, la réponse clinique selon le SMT (définie comme une diminution du score Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 %) chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8, la cicatrisation de la muqueuse (définie comme un sous-score endoscopique Mayo ≤ 1) chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8, la rémission clinique selon le SMT chez les patients en rémission à la semaine 8, et la proportion de patients en rémission sans corticostéroïdes selon le SMT chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8 ont été évaluées pour les patients ayant reçu de l'adalimumab en double aveugle à la dose d'entretien maximale de 40 mg 1 semaine sur 2 (0,6 mg/kg) et à la dose d'entretien maximale de 40 mg (0,6 mg/kg) chaque semaine (tableau 32).

Tableau 32
Résultats d'efficacité à 52 semaines

	Adalimumab^a dose maximale de 40 mg 1 semaine sur 2 N = 31	Adalimumab^b dose maximale de 40 mg chaque semaine N = 31
Rémission clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Rémission clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Cicatrisation de la muqueuse chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Rémission clinique chez les patients en rémission à la semaine 8 selon le SMP	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Rémission sans corticoids chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine ^c Pour les patients recevant un traitement concomitant par corticoïdes à l'inclusion. Remarque : les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou qui ont été randomisés pour recevoir un traitement de réinduction ou d'entretien ont été considérés comme non répondeurs d'après les critères d'évaluation de la semaine 52.		

Les autres critères d'évaluation exploratoires de l'efficacité comprenaient la réponse clinique selon l'indice d'activité de la rectocolite hémorragique pédiatrique (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (définie comme une diminution de l'indice PUCAI \geq 20 points par rapport à la valeur initiale) et la rémission clinique selon l'indice PUCAI (définie comme un indice PUCAI < 10) à la semaine 8 et à la semaine 52 (tableau 33).

Tableau 33
Résultats des critères d'évaluation exploratoires selon l'indice PUCAI

	Semaine 8	
	Adalimumab^a dose maximale de 160 mg à la semaine 0/ placebo à la semaine 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} dose maximale de 160 mg à la semaine 0 et à la semaine 1 N = 47
Rémission clinique selon l'indice PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Réponse clinique selon l'indice PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Semaine 52	
	Adalimumab^d dose maximale de 40 mg 1 semaine sur 2 N = 31	Adalimumab^e dose maximale de 40 mg chaque semaine N = 31
Rémission clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon l'indice PUCAI	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Réponse clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon l'indice PUCAI	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, placebo à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ^c En excluant la dose d'induction en ouvert de l'adalimumab de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine Remarque 1 : les deux groupes du traitement d'induction ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6. Remarque 2 : pour les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 8, les critères d'évaluation sont considérés comme n'étant pas atteints. Remarque 3 : les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou qui ont été randomisés pour recevoir un traitement de réinduction ou d'entretien ont été considérés comme non répondeurs d'après les critères d'évaluation de la semaine 52.		

Parmi les patients traités par adalimumab qui ont reçu un traitement de réinduction pendant la période d'entretien, 2/6 (33 %) ont présenté une réponse clinique selon le SMT à la semaine 52.

Qualité de vie

Par rapport aux données d'inclusion, des améliorations cliniquement significatives ont été observées au niveau des paramètres IMPACT III et des scores du questionnaire à remplir par le soignant sur la productivité au travail et la limitation des activités (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) dans les groupes traités par adalimumab. Par rapport aux données d'inclusion, des augmentations cliniquement significatives (amélioration) de la vitesse de croissance staturale ont été observées dans les groupes traités par adalimumab, et des augmentations cliniquement significatives (amélioration) de l'indice de masse corporelle ont été observées chez les sujets recevant la dose d'entretien élevée de 40 mg (0,6 mg/kg) maximum chaque semaine.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvéite active

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg, l'absorption et la distribution de l'adalimumab ont été lentes, le pic de concentration sérique étant atteint 5 jours environ après l'administration. La biodisponibilité absolue moyenne de l'adalimumab, estimée à partir de trois études, a été de 64 % après une dose sous-cutanée unique de 40 mg. Après administration de doses intraveineuses uniques variant de 0,25 à 10 mg/kg, les concentrations ont été proportionnelles à la dose. Après administration de doses de 0,5 mg/kg (\approx 40 mg), les clairances étaient de 11 à 15 ml/heure, le volume de distribution (V_{ss}) était compris entre 5 et 6,0 litres, la demi-vie terminale moyenne a été de deux semaines environ. La concentration d'adalimumab dans le liquide synovial de plusieurs patients atteints de polyarthrite rhumatoïde était comprise entre 31 et 96 % des concentrations sériques.

Après administration sous-cutanée de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), les concentrations moyennes au creux étaient de l'ordre d'environ 5 μ g/ml (sans méthotrexate) et de 8 à 9 μ g/ml (avec méthotrexate). Les concentrations sériques minimales d'adalimumab à l'état d'équilibre ont augmenté de façon à peu près dose-dépendante après l'administration par voie sous-cutanée de 20, 40 et 80 mg toutes les deux semaines et toutes les semaines.

Après administration sous-cutanée de 24 mg/m² (un maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab (valeurs mesurées des semaines 20 à 48) a été de 5,6 \pm 5,6 μ g/ml (CV 102 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 10,9 \pm 5,2 μ g/ml (CV 47,7 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire âgés de 2 à < 4 ans ou âgés de 4 ans et plus d'un poids < 15 kg ayant reçu l'adalimumab à la dose de 24 mg/m², la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab était de 6,0 \pm 6,1 μ g/ml (CV 101 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 7,9 \pm 5,6 μ g/ml (CV 71,2 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée d'une dose de 24 mg/m² (un maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées à la semaine 24) a été de 8,8 \pm 6,6 μ g/ml lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 11,8 \pm 4,3 μ g/ml en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines chez des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques, la concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre de l'adalimumab (moyenne \pm ET) à la semaine 68 était de 8,0 \pm 4,6 μ g/ml.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis, la concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre a été de 5 μ g/ml pendant le traitement par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux en monothérapie.

Après administration sous-cutanée de 0,8 mg/kg (un maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques chronique, la concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre de l'adalimumab (moyenne \pm ET) était d'environ 7,4 \pm 5,8 μ g/mL (CV 79 %).

Chez les patients adultes atteints d'hydrosadénite supprimée, une dose de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie d'une dose de 80 mg à la semaine 2, ont permis d'obtenir des concentrations sériques

résiduelles d'adalimumab d'environ 7 à 8 µg/ml à la semaine 2 et à la semaine 4. Au cours du traitement par l'adalimumab 40 mg par semaine, les concentrations sériques résiduelles moyennes à l'état d'équilibre, de la semaine 12 jusqu'à la semaine 36, ont été d'environ 8 à 10 µg/ml.

L'exposition à l'adalimumab chez les adolescents atteints d'HS a été prédite en utilisant une modélisation pharmacocinétique de population et une simulation basées sur la pharmacocinétique observée dans des indications croisées chez d'autres patients pédiatriques (psoriasis pédiatrique, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn pédiatrique et arthrite liée à l'enthésite). Le schéma posologique recommandé chez les adolescents atteints d'HS est 40 mg toutes les deux semaines. Comme l'exposition à l'adalimumab peut être modifiée par la masse corporelle, les adolescents avec un poids corporel plus élevé et une réponse insuffisante pourraient bénéficier de la dose recommandée chez l'adulte de 40 mg par semaine.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la dose de charge de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 40 mg d'adalimumab à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 5,5 µg/ml pendant la période d'induction. Une dose de charge de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12 µg/ml pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 7 µg/ml ont été obtenues chez des patients atteints de la maladie de Crohn ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines.

Chez les enfants et les adolescents atteints de MC modérée à sévère, la dose d'induction de l'adalimumab en ouvert était respectivement de 160/80 mg ou 80/40 mg aux semaines 0 et 2, en fonction d'une valeur seuil de poids de 40 kg. À la semaine 4, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir un traitement d'entretien soit à la dose standard (40/20 mg toutes les deux semaines) soit à la dose faible (20/10 mg toutes les deux semaines) en fonction de leur poids. Les concentrations sériques résiduelles moyennes (\pm ET) de l'adalimumab obtenues à la semaine 4 ont été de $15,7 \pm 6,6$ µg/ml chez les patients de poids ≥ 40 kg (160/80 mg) et de $10,6 \pm 6,1$ µg/ml chez les patients de poids < 40 kg (80/40 mg).

Chez les patients toujours traités, les concentrations résiduelles moyennes (\pm ET) de l'adalimumab à la semaine 52 étaient de $9,5 \pm 5,6$ µg/ml dans le groupe traité à la dose standard et de $3,5 \pm 2,2$ µg/ml dans le groupe traité à la dose faible. Les concentrations résiduelles moyennes ont été maintenues chez les patients ayant continué à recevoir le traitement par l'adalimumab toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Chez les patients dont le schéma posologique est passé de toutes les deux semaines à toutes les semaines, les concentrations sériques moyennes (\pm ET) de l'adalimumab à la semaine 52 ont été de $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, toutes les semaines) et de $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, toutes les semaines).

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, la dose d'induction de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12 µg/ml pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 8 µg/ml ont été observées chez des patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines.

Après administration sous-cutanée de la dose déterminée par le poids de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des enfants et des adolescents atteints de rectocolite hémorragique, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre était de $5,01 \pm 3,28$ µg/ml à la semaine 52. Chez les patients qui recevaient une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine, la concentration sérique résiduelle moyenne (\pm ET) de l'adalimumab à l'état d'équilibre était de $15,7 \pm 5,60$ µg/ml à la semaine 52.

Chez les patients adultes atteints d'uvéïte, la dose d'induction de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre d'environ 8 à 10 µg/ml.

L'exposition à l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéite pédiatrique a été prédite en utilisant une modélisation pharmacocinétique de population et une simulation basée sur la pharmacocinétique observée dans différentes indications pédiatriques (psoriasis pédiatrique, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn pédiatrique et arthrite liée à l'enthésite). Aucune donnée d'exposition clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Les expositions prévisibles indiquent qu'en l'absence de méthotrexate, une dose de charge peut entraîner une augmentation initiale de l'exposition systémique.

Une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont prédit une exposition et une efficacité comparables chez les patients traités par 80 mg toutes les deux semaines en comparaison avec 40 mg toutes les semaines (y compris les patients adultes atteints de PR, HS, RCH, MC ou Ps, les adolescents atteints d'HS, et les patients pédiatriques ≥ 40 kg atteints de MC et RCH).

Relation exposition-réponse dans la population pédiatrique

Sur la base des données des essais cliniques chez les patients atteints d'AJI (AJI polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite), une relation exposition-réponse a été démontrée entre les concentrations plasmatiques et la réponse ACR Péd. 50. La concentration plasmatique d'adalimumab apparente produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR Péd. 50 (CE50) était de 3 $\mu\text{g/ml}$ (IC à 95 % : 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Des relations exposition-réponse entre la concentration d'adalimumab et l'efficacité chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques sévère ont été établies pour les résultats PASI 75 et PGA « clair ou minimal », respectivement. Les taux de résultats PASI 75 et PGA « clair ou minimal » ont augmenté à mesure de l'augmentation des concentrations d'adalimumab, avec une CE50 apparente similaire d'environ 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (IC à 95 % respectifs de 0,4-47,6 et 1,9-10,5) dans les deux cas.

Élimination

Les analyses pharmacocinétiques de populations portant sur des données recueillies chez plus de 1300 patients atteints de PR, ont révélé une tendance à une augmentation de la clairance apparente de l'adalimumab avec une augmentation du poids corporel. Après ajustement en fonction des différences pondérales, le sexe et l'âge ont semblé avoir peu d'effet sur la clairance de l'adalimumab. Il a été observé que les taux sériques d'adalimumab libre (non lié aux anticorps anti-adalimumab, AAA) étaient plus bas chez les patients dont les AAA étaient mesurables.

Insuffisance hépatique ou rénale

L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration unique, toxicologie en administrations répétées et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de toxicité portant sur le développement embryo-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomolgus à 0, 30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de toxicité fœtale liée à l'adalimumab. Une étude du potentiel cancérigène et une évaluation standard sur la fertilité et la toxicité postnatale n'ont pas été effectuées avec l'adalimumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monobasique de sodium monohydraté
Phosphate dibasique de sodium heptahydraté
Acide succinique
Succinate de sodium dibasique
Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Mannitol
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie ou le stylo prérempli dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une seringue préremplie ou un stylo prérempli d'Imraldi peut être maintenu(e) à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 31 jours maximum. La seringue ou le stylo doit être conservé(e) à l'abri de la lumière et jeté(e) si il/elle n'a pas été utilisé(e) dans un délai de 31 jours.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

0,4 ml de solution injectable en seringue préremplie à usage unique (verre de type I) munie d'une aiguille en acier inoxydable, d'un capuchon protecteur d'aiguille rigide, d'un piston en caoutchouc (chlorobutyl), d'une tige de piston, d'un corps de seringue avec protection de sécurité et d'une collerette pour l'utilisation par le patient.

Boîtes de :

- 1 seringue préremplie, avec deux tampons d'alcool
- 2 seringues préremplies, avec chacune un tampon d'alcool
- 4 seringues préremplies, avec chacune un tampon d'alcool
- 6 seringues préremplies, avec chacune un tampon d'alcool

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

0,4 ml de solution injectable en stylo prérempli à usage unique contenant une seringue préremplie. La seringue située à l'intérieur du stylo est en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable, un capuchon protecteur d'aiguille rigide, un piston en caoutchouc (chlorobutyl).

Boîtes de :

- 1 stylo prérempli, avec deux tampons d'alcool
- 2 stylos préremplis, avec chacun un tampon d'alcool
- 4 stylos préremplis, avec chacun un tampon d'alcool
- 6 stylos préremplis, avec chacun un tampon d'alcool

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

EU/1/17/1216/010
EU/1/17/1216/011
EU/1/17/1216/012
EU/1/17/1216/013

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/17/1216/014
EU/1/17/1216/015
EU/1/17/1216/016
EU/1/17/1216/017

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation: 24 août 2017

Date du dernier renouvellement : 29 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Danemark

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
République de Corée

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement d'Imraldi dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conviendra avec l'autorité compétente de cet état membre du contenu et du format du programme éducatif, y compris les modalités de distribution, et tout autre aspect du programme. Le programme éducatif consiste en une carte de surveillance du patient.

La carte de surveillance du patient devrait contenir les éléments clés suivants :

- infections sérieuses
- tuberculose
- cancer
- affections du système nerveux
- vaccinations

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (BOÎTE DE SERINGUE PRÉREMPLIE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie
adalimumab

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

Chaque seringue préremplie de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : citrate de sodium, acide citrique monohydraté, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, sorbitol, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie

2 tampons d'alcool

2 seringues préremplies

2 tampons d'alcool

4 seringues préremplies

4 tampons d'alcool

6 seringues préremplies

6 tampons d'alcool

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à procéder à l'injection.

Ouvrir.

À usage unique.

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

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

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

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

EU/1/17/1216/001 1 seringue préremplie
EU/1/17/1216/002 2 seringues préremplies
EU/1/17/1216/003 4 seringues préremplies
EU/1/17/1216/004 6 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETAGE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

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

Imraldi 40 mg, solution injectable
adalimumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

40 mg/0,8 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (BOÎTE DE STYLO PRÉREMPLI)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli
adalimumab

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

Chaque stylo prérempli de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : citrate de sodium, acide citrique monohydraté, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, sorbitol, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo prérempli

2 tampons d'alcool

2 stylos préremplis

2 tampons d'alcool

4 stylos préremplis

4 tampons d'alcool

6 stylos préremplis

6 tampons d'alcool

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à procéder à l'injection.

Il n'y a pas de bouton sur votre stylo prérempli.

Ouvrir.

À usage unique.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le stylo dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

EU/1/17/1216/005 1 stylo prérempli
EU/1/17/1216/006 2 stylos préremplis
EU/1/17/1216/007 4 stylos préremplis
EU/1/17/1216/008 6 stylos préremplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETAGE DU STYLO PRÉREMPLI

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

Imraldi 40 mg, solution injectable
adalimumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

40 mg/0,8 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (BOÎTE DE FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imraldi 40 mg/0,8 ml, solution injectable
adalimumab

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

Chaque flacon de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : citrate de sodium, acide citrique monohydraté, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, sorbitol, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Contient 2 boîtes, chacune pour une injection unique.

Contient 2 boîtes et chaque boîte contient :

1 flacon

1 seringue pour injection stérile

1 aiguille stérile

1 adaptateur stérile pour flacon

2 tampons d'alcool

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir.

À usage unique exclusivement.

Pour usage pédiatrique

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

EU/1/17/1216/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE INTÉRIEUR (BOÎTE DE FLACON)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Imraldi 40 mg/0,8 ml, solution injectable
adalimumab

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

Chaque flacon de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : citrate de sodium, acide citrique monohydraté, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, sorbitol, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon

1 seringue pour injection stérile

1 aiguille stérile

1 adaptateur stérile pour flacon

2 tampons d'alcool

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir.

À usage unique exclusivement.

Pour usage pédiatrique

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

EU/1/17/1216/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

ÉTIQUETAGE DU FLACON

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

Imraldi 40 mg/0,8 ml, injection
adalimumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

40 mg/0,8 ml

6. AUTRE

À usage unique exclusivement

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (BOÎTE DE SERINGUE PRÉREMPLIE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie
adalimumab

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

Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 40 mg d'adalimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monobasique de sodium monohydraté, phosphate dibasique de sodium heptahydraté, acide succinique, succinate de sodium dibasique, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, mannitol, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie

2 tampons d'alcool

2 seringues préremplies

2 tampons d'alcool

4 seringues préremplies

4 tampons d'alcool

6 seringues préremplies

6 tampons d'alcool

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à procéder à l'injection.

Ouvrir.

À usage unique.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

EU/1/17/1216/010 1 seringue préremplie
EU/1/17/1216/011 2 seringues préremplies
EU/1/17/1216/012 4 seringues préremplies
EU/1/17/1216/013 6 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETAGE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

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

Imraldi 40 mg, solution injectable
adalimumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

40 mg/0,4 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (BOÎTE DE STYLO PRÉREMPLI)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli
adalimumab

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

Chaque stylo prérempli de 0,4 ml contient 40 mg d'adalimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monobasique de sodium monohydraté, phosphate dibasique de sodium heptahydraté, acide succinique, succinate de sodium dibasique, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, mannitol, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo prérempli
2 tampons d'alcool

2 stylos préremplis
2 tampons d'alcool

4 stylos préremplis
4 tampons d'alcool

6 stylos préremplis
6 tampons d'alcool

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à procéder à l'injection.
Il n'y a pas de bouton sur votre stylo prérempli.

Ouvrir.

À usage unique.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le stylo dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

EU/1/17/1216/014 1 stylo prérempli
EU/1/17/1216/015 2 stylos préremplis
EU/1/17/1216/016 4 stylos préremplis
EU/1/17/1216/017 6 stylos préremplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETAGE DU STYLO PRÉREMPLI

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

Imraldi 40 mg, solution injectable
adalimumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

40 mg/0,4 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : information du patient

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie adalimumab

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une carte de surveillance du patient qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Imraldi et pendant le traitement. Conservez cette carte avec vous durant votre traitement et pendant 4 mois après votre dernière injection d'Imraldi (ou celle de votre enfant).
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'Imraldi et dans quels cas est-il utilisé

Imraldi contient de l'adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (de défense) de votre corps.

Imraldi est destiné au traitement des maladies suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde,
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire,
- arthrite liée à l'enthésite,
- spondylarthrite ankylosante,
- spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante,
- rhumatisme psoriasique,
- psoriasis,
- hidrosadénite suppurée,
- maladie de Crohn,
- rectocolite hémorragique et
- uvéite non infectieuse.

Le principe actif, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à une cible spécifique.

La cible de l'adalimumab est une protéine appelée facteur de nécrose tumorale (TNF α) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires indiquées précédemment. En se liant au TNF α , Imraldi réduit le processus inflammatoire dans ces maladies.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Imraldi est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, on pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Imraldi peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Imraldi peut ralentir les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Imraldi est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Imraldi peut être donné seul.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite sont des maladies inflammatoires articulaires qui se manifestent généralement pour la première fois durant l'enfance.

Imraldi est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans et l'arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans. On pourra d'abord prescrire d'autres traitements de fond tel que du méthotrexate. Si ces traitements n'agissent pas suffisamment, on prescrira Imraldi aux patients pour traiter leur arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou leur arthrite liée à l'enthésite.

Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Imraldi est utilisé pour traiter la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante chez l'adulte. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations associée au psoriasis.

Imraldi est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Imraldi peut ralentir les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau inflammatoire qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux. On pense que le psoriasis est causé par un dérèglement du système immunitaire de l'organisme qui entraîne une augmentation de la production de cellules cutanées.

Imraldi est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Imraldi est également utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents pesant

30 kg ou plus pour lesquels un traitement topique et les photothérapies n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

Hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent

L'hidrosadénite suppurée (également appelée maladie de Verneuil) est une maladie inflammatoire à long terme de la peau souvent douloureuse. Les symptômes peuvent inclure des nodules sensibles (bosses) et des abcès (furuncles) avec éventuellement écoulement de pus. Elle touche le plus souvent des zones spécifiques de la peau, telles que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aîne, et les fesses. Des cicatrices en relief peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Imraldi est utilisé pour traiter l'hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Imraldi peut réduire le nombre de nodules et d'abcès que vous avez, et la douleur souvent associée à la maladie. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi.

Maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire des intestins.

Imraldi est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie de Crohn.

Rectocolite hémorragique chez l'adulte et l'enfant

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin.

Imraldi est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'adulte et les enfants âgés de 6 à 17 ans. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on vous prescrira peut-être d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil.

Imraldi est utilisé pour traiter

- les adultes atteints d'uvéite non infectieuse présentant une inflammation de la partie arrière de l'œil ;
- les enfants à partir de 2 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Imraldi agit en réduisant cette inflammation.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Imraldi

N'utilisez jamais Imraldi

- Si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une infection sévère, y compris une tuberculose (voir « Avertissements et précautions»). Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.

- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Imraldi.

Réaction allergique

- Si vous présentez des **réactions allergiques** avec des symptômes tels qu'oppression dans la poitrine, respiration sifflante, sensations vertigineuses, gonflement ou éruption cutanée, arrêtez les injections d'Imraldi et contactez votre médecin immédiatement car dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

Infection

- Si vous avez une **infection**, y compris une infection de longue durée ou localisée (par exemple, ulcère de jambe), consultez votre médecin avant de commencer Imraldi. En cas de doute, contactez votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Imraldi. Ce risque peut augmenter si votre fonction pulmonaire est réduite. Ces infections peuvent être graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries, autres infections opportunistes (infections inhabituelles associées à un système immunitaire affaibli) et septicémie (infection du sang). Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes dentaires. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Imraldi.

Tuberculose

- Comme des cas de **tuberculose** ont été rapportés chez des patients traités par Imraldi, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter le traitement par Imraldi. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et les examens de dépistage (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur votre carte de surveillance. Il est très important de dire à votre médecin si vous avez déjà contracté la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez reçu un traitement préventif de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

Voyage/infection récurrente

- Informez votre médecin si vous avez habité ou voyagé dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont endémiques.
- Informez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.

Virus de l'hépatite B

- Informez votre médecin si vous êtes porteur du **virus de l'hépatite B (VHB)**, si vous avez une infection active par le virus de l'hépatite B ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Votre médecin devra effectuer un dépistage du VHB. Imraldi peut réactiver l'infection par le VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans de rares cas,

particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.

Patients de plus de 65 ans

- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Imraldi. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traités par Imraldi. Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

Intervention chirurgicale ou dentaire

- Si vous devez subir une **intervention chirurgicale ou dentaire**, informez votre médecin que vous êtes traité par Imraldi. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Imraldi.

Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une **maladie démyélinisante** (une maladie qui affecte la couche isolante autour des nerfs, telle que la sclérose en plaques), votre médecin évaluera si vous devez recevoir ou continuer de recevoir Imraldi. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes tels que des modifications de votre vision, ou une faiblesse dans les bras ou les jambes, ou un engourdissement ou des fourmillements dans une partie de votre corps.

Vaccins

- Certains **vaccins** contiennent des formes vivantes, mais affaiblies de bactéries ou virus provoquant des maladies, et ces vaccins ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Imraldi. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Chez les enfants, il est recommandé si possible, que toutes les vaccinations prévues pour leur âge soient pratiquées avant le début du traitement par Imraldi. Si vous recevez Imraldi alors que vous êtes enceinte, votre enfant peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ 5 mois après la dernière dose reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de votre enfant et aux autres professionnels de santé que vous avez eu Imraldi pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

Insuffisance cardiaque

- Si vous avez une **insuffisance cardiaque légère** et que vous êtes traité par Imraldi, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin déterminera si vous pouvez recevoir Imraldi.

Fièvre, contusions, saignements ou pâleur

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines pour lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si vous avez une **fièvre** qui ne disparaît pas, si vous avez des **contusions** ou **saignez** très facilement, si vous présentez une **pâleur**, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.

Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de **cancers** chez des enfants et des adultes traités par Imraldi ou par d'autres anti-TNF α . Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse). Si vous prenez Imraldi, le risque d'avoir un **lymphome**, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme spécifique et sévère de lymphome a été observée chez des patients prenant Imraldi. Certains de ces patients étaient également traités par un médicament appelé l'azathioprine ou la mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Imraldi.
- De plus, des cas de **cancers de la peau non-mélanomes** ont été observés chez des patients prenant Imraldi. Si de nouvelles zones de peau lésée apparaissent pendant ou après le traitement ou si des marques ou zones lésées pré-existantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Des cas de **cancers autres que des lymphomes** ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF α . Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF α est adapté pour vous.

Syndrome type lupus

- Dans de rares cas, le traitement par Imraldi peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant, inexpliqué, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

Enfants et adolescents

- Ne donnez pas Imraldi aux enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avant l'âge de 2 ans.
- N'utilisez pas la seringue préremplie de 40 mg si les doses recommandées ne sont pas de 40 mg.

Autres médicaments et Imraldi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Imraldi peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticostéroïdes ou médicaments de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Vous ne devriez pas prendre Imraldi en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept en raison du risque accru d'infection grave. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

Grossesse et allaitement

- Vous devez envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après la dernière injection d'Imraldi
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Imraldi doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu l'adalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu l'adalimumab pendant la grossesse.

- Imraldi peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si vous recevez Imraldi pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection.
- Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez reçu Imraldi pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins (pour plus d'informations concernant les vaccins, voir rubrique « Avertissements et précautions »).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Imraldi peut avoir un effet mineur sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (vertiges) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Imraldi.

Imraldi contient du sodium et du sorbitol

Sorbitol

Ce médicament contient 20 mg de sorbitol par seringue préremplie. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,8 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Imraldi

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

Adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La seringue préremplie et le stylo prérempli d'Imraldi sont uniquement disponibles avec un dosage de 40 mg. La seringue préremplie et le stylo prérempli d'Imraldi ne peuvent donc pas être administrés à des patients pédiatriques nécessitant moins que la dose complète de 40 mg. D'autres présentations sont disponibles et doivent être utilisées lorsqu'un dosage alternatif est requis.

Imraldi est injecté sous la peau (voie sous-cutanée). La dose usuelle pour les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde, une spondylarthrite ankylosante, une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab, toutes les deux semaines en dose unique.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Imraldi. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Imraldi peut être donné seul.

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Imraldi, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 10 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est de 40 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite liée à l'enthésite

Enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes à partir de l'âge de 6 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est de 40 mg une semaine sur deux.

Adultes atteints de psoriasis

La posologie habituelle chez l'adulte atteint de psoriasis est une dose initiale de 80 mg (en deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Imraldi pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin. Si cette dose n'est pas suffisamment efficace, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de psoriasis en plaques

Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 20 mg suivie d'une dose de 20 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 40 mg, suivie d'une dose de 40 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Adultes atteints d'hidrosadénite suppurée

La posologie habituelle dans l'hidrosadénite suppurée est une dose initiale de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg le même jour) deux semaines après. Après deux semaines supplémentaires, le traitement doit être poursuivi à raison d'une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines, suivant la prescription de votre médecin. Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Adolescents atteints d'hidrosadénite suppurée de 12 à 17 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine suivante. Si vous présentez une réponse insuffisante à Imraldi 40 mg toutes les deux semaines, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg par semaine ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Adultes atteints de la maladie de Crohn

Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est initialement de 80 mg (administré sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) suivis deux semaines plus tard de 40 mg une semaine sur deux. S'il est nécessaire d'obtenir un effet plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (sous forme de quatre injections de 40 mg le même jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), puis 40 mg une semaine sur deux. Si cette posologie n'agit pas suffisamment, votre médecin pourra augmenter la fréquence de la dose à 40 mg par semaine ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg

La posologie initiale habituelle est de 40 mg, suivie de 20 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. Si cette dose n'est pas suffisamment efficace, votre médecin pourra augmenter la posologie à 20 mg toutes les semaines.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 40 kg et plus:

La posologie initiale habituelle est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra prescrire une dose initiale de 160 mg (en quatre injections de 40 mg sur un jour ou en deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. Si cette dose n'agit pas suffisamment, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Adultes atteints de rectocolite hémorragique

La posologie initiale habituelle d'Imraldi chez l'adulte atteint de rectocolite hémorragique est de 160 mg (la dose peut être administrée sous forme de quatre injections de 40 mg le même jour ou de deux injections par jour pendant deux jours de suite), suivie de 80 mg (administrée sous la forme de deux injections sur un jour) deux semaines plus tard, puis de 40 mg une semaine sur deux. Si cette posologie n'agit pas suffisamment, votre médecin pourra augmenter la dose à 40 mg par semaine ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de rectocolite hémorragique

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg

La dose initiale habituelle d'Imraldi est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg (administrés en une seule injection de 40 mg) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 40 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus

La dose initiale habituelle d'Imraldi est de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 80 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Adultes atteints d'uvéite non infectieuse

La posologie habituelle chez l'adulte atteint d'uvéite non infectieuse est une dose initiale de 80 mg (administrée sous la forme de deux injections sur un jour), suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Imraldi aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Dans l'uvéite non infectieuse, l'administration de corticostéroïdes ou d'autres médicaments qui influencent le système immunitaire peut être poursuivie au cours du traitement par Imraldi. Imraldi peut aussi être administré seul.

Enfants et adolescents atteints d'uvéite chronique non infectieuse à partir de 2 ans

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant moins de 30 kg

La dose usuelle d'Imraldi est de 20 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin peut également lui prescrire une dose initiale de 40 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle.

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus

La dose usuelle d'Imraldi est de 40 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Votre médecin peut également prescrire une dose initiale de 80 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle.

Mode et voie d'administration

Imraldi est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).
Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 7.

Si vous avez utilisé plus d'Imraldi que vous n'auriez dû :

Si vous avez injecté accidentellement Imraldi plus souvent que vous ne le devez, contactez votre médecin ou pharmacien et expliquez-lui que vous en avez pris plus que la dose requise. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Imraldi :

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Imraldi dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Imraldi :

La décision d'arrêter d'utiliser Imraldi doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart sont légers ou peu importants. Cependant, certains peuvent être sérieux et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir jusqu'à 4 mois ou plus après la dernière injection d'Imraldi.

Consultez d'urgence un médecin si vous constatez un des effets suivants :

- éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques ;
- gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement à l'effort ou en position allongée ou un gonflement des pieds.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies ou problèmes dentaires, brûlures en urinant ;
- sensation de faiblesse ou de fatigue ;
- toux ;
- fourmillements ;
- engourdissement ;
- vision double ;
- faiblesse des bras ou des jambes ;
- « bouton » ou plaie ouverte qui ne cicatrise pas ;
- et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec l'adalimumab :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- rash ;
- douleurs musculaires.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections urinaires ;

- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière) ;
- déshydratation ;
- troubles de l'humeur (y compris dépression) ;
- anxiété ;
- sommeil difficile ;
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement ;
- migraine ;
- symptômes de compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes) ;
- troubles de la vision ;
- inflammation oculaire ;
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux ;
- vertiges (sensations vertigineuses) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- bouffées de chaleur ;
- hématomes (gonflement dur rempli de sang coagulé) ;
- toux ;
- asthme ;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonnement, brûlure gastrique) ;
- reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse oculaire et de la bouche) ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée avec démangeaisons ;
- ecchymoses ;
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (accumulation de liquide dans le corps qui entraîne le gonflement du tissu affecté) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes ;
- mauvaise cicatrisation.

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

- infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée) ;
- infections neurologiques (y compris méningite virale) ;
- infections oculaires ;
- infections bactériennes ;
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin) ;

- cancer, y compris cancer du système lymphatique (lymphome) et mélanome (un type de cancer de la peau) ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent sous forme d'un état appelé sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements ;
- neuropathie (lésion des nerfs) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que palpitations ;
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un œdème des chevilles ;
- infarctus du myocarde ;
- poche dans la paroi d'une grosse artère, inflammation et caillot dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin ;
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale) ;
- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos ;
- difficulté à avaler ;
- œdème du visage ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose du foie (formation de graisse dans les cellules du foie) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes).
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

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

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques tels qu'inflammation du nerf optique de l'œil et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps ;
- arrêt de la fonction de pompage du cœur ;
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons) ;
- perforation intestinale ;
- hépatite ;
- réactivation du virus de l'hépatite B ;
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps) ;
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau) ;
- syndrome de Stevens-Johnson (les symptômes précoces incluent malaise, fièvre, maux de tête et rash) ;
- œdème du visage avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau) ;
- syndrome type lupus ;
- angioedème (gonflement localisé de la peau),
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaison).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles) :

- lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (cancer hématologique rare souvent mortel) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- Sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau ;
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire) ;
- Prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

Certains effets indésirables observés avec l'adalimumab ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examen sanguins. Ils incluent :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- taux faibles de globules blancs ;
- taux faibles de globules rouges ;
- élévation des taux de lipides dans le sang ;
- élévation des enzymes hépatiques.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- taux élevés de globules blancs ;
- taux faibles de plaquettes ;
- élévation des taux d'acide urique dans le sang ;
- taux anormaux de sodium dans le sang ;
- taux faibles de calcium dans le sang ;
- taux faibles de phosphate dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux élevés de lactate deshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang ;
- taux faible de potassium dans le sang.

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

- taux élevé de bilirubine (test sanguin du foie).

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Imraldi

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

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

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

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

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), une seringue préremplie d'Imraldi peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximale de 28 jours, en la protégeant de la lumière. Après avoir été retirée du réfrigérateur pour être conservée à température ambiante, la seringue doit être utilisée dans les 28 jours ou jetée, même si elle est remise au réfrigérateur. Vous devez noter la date à laquelle la seringue a été retirée la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle elle doit être jetée.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Imraldi

- La substance active est l'adalimumab.
- Les autres composants sont : citrate de sodium, acide citrique monohydraté, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, sorbitol, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Imraldi et contenu de l'emballage extérieur

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie est présenté sous forme de solution limpide à opalescente et incolore à brun pâle de 0,8 ml.

Imraldi est disponible en boîtes contenant 1, 2, 4 ou 6 seringue(s) préremplie(s) (verre de type I) avec une aiguille en acier inoxydable, un capuchon protecteur d'aiguille rigide, un piston en caoutchouc, une tige de piston, un corps de seringue avec protection de sécurité et une collerette pour l'utilisation par le patient, et avec respectivement 2, 2, 4 ou 6 tampons d'alcool compris dans la boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

Fabricant

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft

Pays-Bas

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

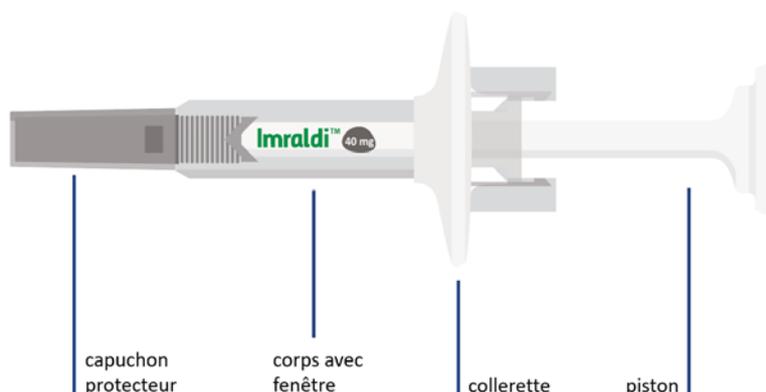
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instructions d'utilisation

Suivez scrupuleusement les instructions suivantes et vous vous familiariserez rapidement avec le procédé.

- Avant de pratiquer l'injection, demandez à votre médecin ou infirmier/ère de vous montrer comment utiliser une seringue préremplie. Votre médecin ou infirmier/ère doit s'assurer que vous utilisez correctement votre seringue.

Votre seringue préremplie à usage unique



Une fois que vous aurez poussé entièrement le piston, l'aiguille se rétractera pour prévenir tout risque de blessure par piqûre.

Utilisation correcte de la seringue préremplie

Conservation de la seringue

- Conservez votre seringue au réfrigérateur, mais ne la congelez pas.
- Conservez votre seringue dans sa boîte, à l'abri de la lumière.
- Conservez la seringue hors de la vue et de la portée des enfants.

Élimination de la seringue

- N'utilisez chaque seringue qu'une seule fois. Ne réutilisez en aucun cas une seringue.
- Jetez votre seringue usagée dans un conteneur prévu à cet effet comme expliqué par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Avertissements

- Si vous faites tomber votre seringue avec le capuchon protecteur **ENCORE EN PLACE**, vous pouvez tout de même utiliser la seringue.
Si vous faites tomber votre seringue **SANS CAPUCHON PROTECTEUR**, vous ne devez pas utiliser la seringue. L'aiguille pourrait être sale ou endommagée.
- N'utilisez pas une seringue endommagée.

Soin du site d'injection

- Choisissez une zone adipeuse pour l'injection :
Les zones où la graisse s'accumule, comme le ventre, sont généralement les meilleurs sites d'injection. Ces zones sont faciles à pincer et adaptées à une insertion correcte de l'aiguille.
- Utilisez un site d'injection différent chaque jour :
Lors du choix du site d'injection, préférez une zone qui n'a pas été utilisée récemment pour éviter les douleurs et les contusions.
- Poussez lentement le piston :
Parfois, les injections rapides peuvent être douloureuses. En poussant le piston doucement, votre injection peut être plus confortable.

Comment procéder à l'injection avec la seringue préremplie

1. Rassemblez le matériel nécessaire



Placez votre seringue préremplie et les tampons d'alcool sur une surface propre et sèche.

- N'oubliez pas de vous laver les mains !
- Ne retirez pas encore le capuchon !

2. Attendez 15 à 30 minutes



Attendez 15 à 30 minutes que votre seringue ait atteint la température ambiante, ce qui aide à réduire la douleur pendant l'injection.

- Ne retirez pas encore le capuchon !

3. Vérifiez le médicament & la date d'expiration

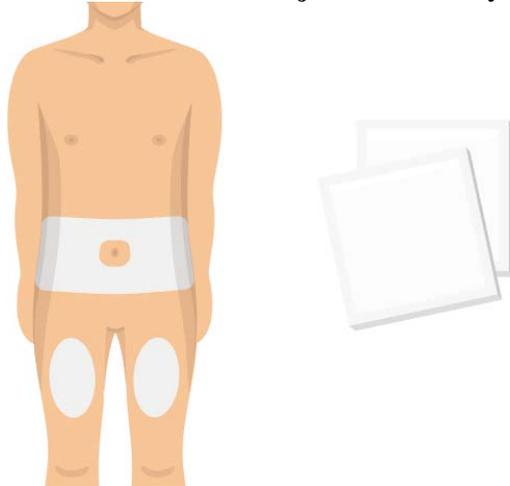


Assurez-vous toujours que le médicament est limpide à opalescent et incolore à brun pâle, sans particules, et qu'il n'est pas périmé. Si votre médicament n'est pas limpide à opalescent et incolore à brun pâle, présente des particules ou est périmé, ne l'utilisez pas.

Il est possible que vous constatiez la présence d'une ou plusieurs bulles d'air, ce n'est pas grave. Il n'y a pas de raison de l'enlever.

- Ne retirez pas encore le capuchon !

4. Choisissez le site d'injection & nettoyez la peau

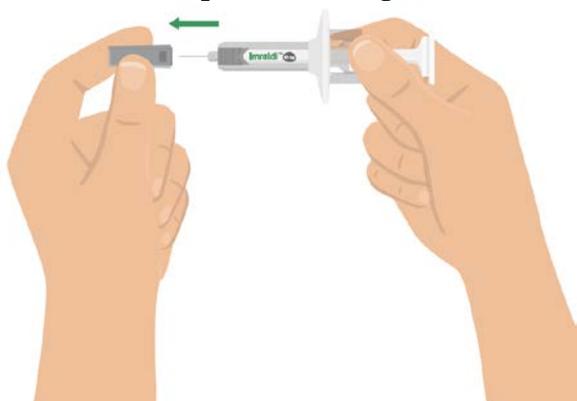


Choisissez un site d'injection sur votre corps. Le ventre (sauf la région autour du nombril) ou les cuisses sont des zones particulièrement appropriées.

Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool. Ne touchez plus à la zone avant l'injection.

- Évitez de pratiquer l'injection sur une peau douloureuse, abîmée, balafmée, squameuse ou rouge.

5. Retirez le capuchon de l'aiguille

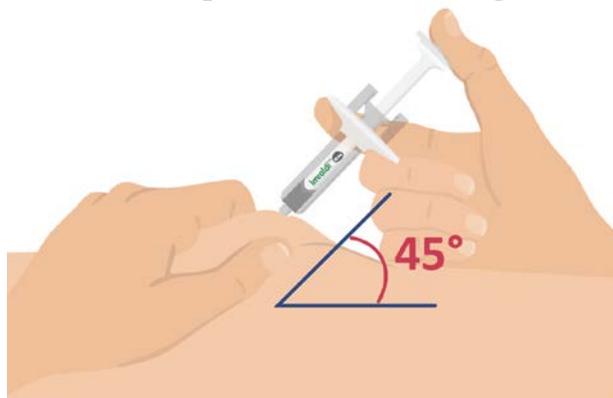


Retirez prudemment le capuchon de l'aiguille.

Il est normal de voir quelques gouttes de liquide sortir de l'aiguille.

Si vous enlevez le capuchon de l'aiguille alors que vous n'êtes pas encore prêt pour l'injection, **ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille**. Vous risqueriez de plier ou d'abîmer l'aiguille ou encore de vous piquer accidentellement et de gaspiller du médicament.

6. Pincez la peau & introduisez l'aiguille



Pincez doucement votre peau et introduisez toute l'aiguille sous un angle d'environ 45 degrés.

7. Poussez le piston jusqu'au bout



Maintenez la seringue bien stable et poussez le piston jusqu'au bout. Ensuite, soulevez le pouce pour laisser l'aiguille se rétracter dans le corps de la seringue.

8. Retirez la seringue & éliminez-la

Vous avez bien reçu votre dose si...

- ✓ *l'aiguille s'est rétractée*
- ✓ *le piston a été entièrement enfoncé*
- ✓ *le médicament n'a pas coulé (une petite goutte est acceptée)*



Retirez la seringue de votre peau.

Après avoir injecté la dose d'Imraldi, vérifiez que l'aiguille s'est bien rétractée et jetez tout de suite la seringue usagée dans un conteneur prévu à cet effet comme indiqué par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

- Vous n'êtes pas sûr d'avoir reçu la dose ? Contactez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Notice : information du patient

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli adalimumab

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une carte de surveillance du patient qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Imraldi et pendant le traitement. Conservez cette carte avec vous durant votre traitement et pendant 4 mois après votre dernière injection d'Imraldi (ou celle de votre enfant).
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'Imraldi et dans quels cas est-il utilisé

Imraldi contient de l'adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (de défense) de votre corps.

Imraldi est destiné au traitement des maladies suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde,
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire,
- arthrite liée à l'enthésite,
- spondylarthrite ankylosante,
- spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante,
- rhumatisme psoriasique,
- psoriasis,
- hidrosadénite suppurée,
- maladie de Crohn,
- rectocolite hémorragique et
- uvéite non infectieuse.

Le principe actif, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à une cible spécifique.

La cible de l'adalimumab est une protéine appelée facteur de nécrose tumorale (TNF α) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires indiquées précédemment. En se liant au TNF α , Imraldi réduit le processus inflammatoire dans ces maladies.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Imraldi est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, on pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Imraldi peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Imraldi peut ralentir les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Imraldi est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Imraldi peut être donné seul.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite sont des maladies inflammatoires articulaires qui se manifestent généralement pour la première fois durant l'enfance.

Imraldi est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans et l'arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans. On pourra d'abord prescrire d'autres traitements de fond tel que du méthotrexate. Si ces traitements n'agissent pas suffisamment, on prescrira Imraldi aux patients pour traiter leur arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou leur arthrite liée à l'enthésite.

Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Imraldi est utilisé pour traiter la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante chez l'adulte. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations associée au psoriasis.

Imraldi est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Imraldi peut ralentir les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau inflammatoire qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux. On pense que le psoriasis est causé par un dérèglement du système immunitaire de l'organisme qui entraîne une augmentation de la production de cellules cutanées.

Imraldi est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Imraldi est également utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents pesant

30 kg ou plus pour lesquels un traitement topique et les photothérapies n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

Hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent

L'hidrosadénite suppurée (également appelée maladie de Verneuil) est une maladie inflammatoire à long terme de la peau souvent douloureuse. Les symptômes peuvent inclure des nodules sensibles (bosses) et des abcès (furoncles) avec éventuellement écoulement de pus. Elle touche le plus souvent des zones spécifiques de la peau, telles que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aîne, et les fesses. Des cicatrices en relief peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Imraldi est utilisé pour traiter l'hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Imraldi peut réduire le nombre de nodules et d'abcès que vous avez, et la douleur souvent associée à la maladie. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi.

Maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire des intestins.

Imraldi est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie de Crohn.

Rectocolite hémorragique chez l'adulte et l'enfant

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin.

Imraldi est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'adulte et les enfants âgés de 6 à 17 ans. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on vous prescrira peut-être d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil.

Imraldi est utilisé pour traiter

- les adultes atteints d'uvéite non infectieuse présentant une inflammation de la partie arrière de l'œil ;
- les enfants à partir de 2 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Imraldi agit en réduisant cette inflammation.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Imraldi

N'utilisez jamais Imraldi

- Si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une infection sévère, y compris une tuberculose (voir « Avertissements et précautions»). Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.

- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Imraldi.

Réaction allergique

- Si vous présentez des **réactions allergiques** avec des symptômes tels qu'oppression dans la poitrine, respiration sifflante, sensations vertigineuses, gonflement ou éruption cutanée, arrêtez les injections d'Imraldi et contactez votre médecin immédiatement car dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

Infection

- Si vous avez une **infection**, y compris une infection de longue durée ou localisée (par exemple, ulcère de jambe), consultez votre médecin avant de commencer Imraldi. En cas de doute, contactez votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Imraldi. Ce risque peut augmenter si votre fonction pulmonaire est réduite. Ces infections peuvent être graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries, autres infections opportunistes (infections inhabituelles associées à un système immunitaire affaibli) et septicémie (infection du sang). Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes dentaires. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Imraldi.

Tuberculose

- Comme des cas de **tuberculose** ont été rapportés chez des patients traités par Imraldi, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter le traitement par Imraldi. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et les examens de dépistage (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur votre carte de surveillance. Il est très important de dire à votre médecin si vous avez déjà contracté la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez reçu un traitement préventif de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

Voyage/infection récurrente

- Informez votre médecin si vous avez habité ou voyagé dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont endémiques.
- Informez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.

Virus de l'hépatite B

- Informez votre médecin si vous êtes porteur du **virus de l'hépatite B (VHB)**, si vous avez une infection active par le virus de l'hépatite B ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Votre médecin devra effectuer un dépistage du VHB. Imraldi peut réactiver l'infection par le VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans de rares cas,

particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.

Patients de plus de 65 ans

- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Imraldi. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traités par Imraldi. Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

Intervention chirurgicale ou dentaire

- Si vous devez subir une **intervention chirurgicale ou dentaire**, informez votre médecin que vous êtes traité par Imraldi. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Imraldi.

Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une **maladie démyélinisante** (une maladie qui affecte la couche isolante autour des nerfs, telle que la sclérose en plaques), votre médecin évaluera si vous devez recevoir ou continuer de recevoir Imraldi. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes tels que des modifications de votre vision, ou une faiblesse dans les bras ou les jambes, ou un engourdissement ou des fourmillements dans une partie de votre corps.

Vaccins

- Certains **vaccins** contiennent des formes vivantes, mais affaiblies de bactéries ou virus provoquant des maladies, et ces vaccins ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Imraldi. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Chez les enfants, il est recommandé si possible, que toutes les vaccinations prévues pour leur âge soient pratiquées avant le début du traitement par Imraldi. Si vous recevez Imraldi alors que vous êtes enceinte, votre enfant peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ 5 mois après la dernière dose reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de votre enfant et aux autres professionnels de santé que vous avez eu Imraldi pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

Insuffisance cardiaque

- Si vous avez une **insuffisance cardiaque légère** et que vous êtes traité par Imraldi, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin déterminera si vous pouvez recevoir Imraldi.

Fièvre, contusions, saignements ou pâleur

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines pour lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si vous avez une **fièvre** qui ne disparaît pas, si vous avez des **contusions** ou **saignez** très facilement, si vous présentez une **pâleur**, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.

Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de **cancers** chez des enfants et des adultes traités par Imraldi ou par d'autres anti-TNF α . Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse). Si vous prenez Imraldi, le risque d'avoir un **lymphome**, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme spécifique et sévère de lymphome a été observée chez des patients prenant Imraldi. Certains de ces patients étaient également traités par un médicament appelé l'azathioprine ou la mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Imraldi.
- De plus, des cas de **cancers de la peau non-mélanomes** ont été observés chez des patients prenant Imraldi. Si de nouvelles zones de peau lésée apparaissent pendant ou après le traitement ou si des marques ou zones lésées pré-existantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Des cas de **cancers autres que des lymphomes** ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF α . Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF α est adapté pour vous.

Syndrome type lupus

- Dans de rares cas, le traitement par Imraldi peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant, inexpliqué, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

Enfants et adolescents

- Ne donnez pas Imraldi aux enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avant l'âge de 2 ans.
- N'utilisez pas le stylo prérempli de 40 mg si les doses recommandées ne sont pas de 40 mg.

Autres médicaments et Imraldi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Imraldi peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticostéroïdes ou médicaments de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Vous ne devriez pas prendre Imraldi en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept en raison du risque accru d'infection grave. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

Grossesse et allaitement

- Vous devez envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après la dernière injection d'Imraldi
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Imraldi doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu l'adalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu l'adalimumab pendant la grossesse.

- Imraldi peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si vous recevez Imraldi pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection.
- Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez reçu Imraldi pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins (pour plus d'informations concernant les vaccins, voir rubrique « Avertissements et précautions »).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Imraldi peut avoir un effet mineur sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (vertiges) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Imraldi.

Imraldi contient du sodium et du sorbitol

Sorbitol

Ce médicament contient 20 mg de sorbitol par stylo prérempli. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,8 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Imraldi

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

Adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La seringue préremplie et le stylo prérempli d'Imraldi sont uniquement disponibles avec un dosage de 40 mg. La seringue préremplie et le stylo prérempli d'Imraldi ne peuvent donc pas être administrés à des patients pédiatriques nécessitant moins que la dose complète de 40 mg. D'autres présentations sont disponibles et doivent être utilisées lorsqu'un dosage alternatif est requis.

Imraldi est injecté sous la peau (voie sous-cutanée). La dose usuelle pour les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde, une spondylarthrite ankylosante, une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab, toutes les deux semaines en dose unique.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Imraldi. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Imraldi peut être donné seul.

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Imraldi, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 10 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est de 40 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite liée à l'enthésite

Enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes à partir de 6 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est de 40 mg une semaine sur deux.

Adultes atteints de psoriasis

La posologie habituelle chez l'adulte atteint de psoriasis est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Imraldi pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin. Si cette dose n'est pas suffisamment efficace, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de psoriasis en plaques

Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 20 mg suivie d'une dose de 20 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 40 mg, suivie d'une dose de 40 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Adultes atteints d'hidrosadénite suppurée

La posologie habituelle dans l'hidrosadénite suppurée est une dose initiale de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg le même jour) deux semaines après. Après deux semaines supplémentaires, le traitement doit être poursuivi à raison d'une posologie de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines, suivant la prescription de votre médecin. Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Adolescents atteints d'hidrosadénite suppurée de 12 à 17 ans et, pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine suivante. Si vous présentez une réponse insuffisante à Imraldi 40 mg toutes les deux semaines, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Adultes atteints de la maladie de Crohn

Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est initialement de 80 mg (administré sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) suivis deux semaines plus tard de 40 mg une semaine sur deux. S'il est nécessaire d'obtenir un effet plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (sous forme de quatre injections de 40 mg le même jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), puis 40 mg une semaine sur deux. Si cette posologie n'agit pas suffisamment, votre médecin pourra augmenter la fréquence de la dose à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg

La posologie initiale habituelle est de 40 mg, suivie de 20 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. Si cette dose n'est pas suffisamment efficace, votre médecin pourra augmenter la posologie à 20 mg toutes les semaines.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant 40 kg et plus :

La posologie initiale habituelle est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra prescrire une dose initiale de 160 mg (en quatre injections de 40 mg le même jour ou en deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. Si cette dose n'agit pas suffisamment, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Adultes atteints de rectocolite hémorragique

La posologie initiale habituelle d'Imraldi chez l'adulte atteint de rectocolite hémorragique est de 160 mg (la dose peut être administrée sous forme de quatre injections de 40 mg le même jour ou de deux injections par jour pendant deux jours de suite), suivie de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard, puis de 40 mg une semaine sur deux. Si cette posologie n'agit pas suffisamment, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg par semaine ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de rectocolite hémorragique

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg

La dose initiale habituelle d'Imraldi est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg (administrés en une seule injection de 40 mg) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 40 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus

La dose initiale habituelle d'Imraldi est de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 80 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Adultes atteints d'uvéite non infectieuse

La posologie habituelle chez l'adulte atteint d'uvéite non infectieuse est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections sur un jour), suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Imraldi aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Dans l'uvéite non infectieuse, l'administration de corticostéroïdes ou d'autres médicaments qui influencent le système immunitaire peut être poursuivie au cours du traitement par Imraldi. Imraldi peut aussi être administré seul.

Enfants et adolescents atteints d'uvéite chronique non infectieuse à partir de 2 ans

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant moins de 30 kg

La dose usuelle d'Imraldi est de 20 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin de votre enfant peut également lui prescrire une dose initiale de 40 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle.

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus

La dose usuelle d'Imraldi est de 40 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Votre médecin peut également prescrire une dose initiale de 80 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle.

Mode et voie d'administration

Imraldi est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).
Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 7.

Si vous avez utilisé plus d'Imraldi que vous n'auriez dû :

Si vous avez injecté accidentellement Imraldi plus souvent que vous ne le devez, contactez votre médecin ou pharmacien et expliquez-lui que vous en avez pris plus que la dose requise. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Imraldi :

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Imraldi dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'avez pas oublié une dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Imraldi :

La décision d'arrêter d'utiliser Imraldi doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart sont légers ou peu importants. Cependant, certains peuvent être sérieux et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir jusqu'à 4 mois ou plus après la dernière injection d'Imraldi.

Consultez d'urgence un médecin si vous constatez un des effets suivants :

- éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques ;
- gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement à l'effort ou en position allongée ou un gonflement des pieds.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies ou problèmes dentaires, brûlures en urinant ;
- sensation de faiblesse ou de fatigue ;
- toux ;
- fourmillements ;
- engourdissement ;
- vision double ;
- faiblesse des bras ou des jambes ;
- « bouton » ou une plaie ouverte qui ne cicatrise pas ;
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec l'adalimumab :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- rash ;
- douleurs musculaires.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;

- cancer de la peau ;
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière) ;
- déshydratation ;
- troubles de l'humeur (y compris dépression) ;
- anxiété ;
- sommeil difficile ;
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement ;
- migraine ;
- symptômes de compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes) ;
- troubles de la vision ;
- inflammation oculaire ;
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux ;
- vertiges (sensations vertigineuses) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- bouffées de chaleur ;
- hématomes (gonflement dur rempli de sang coagulé) ;
- toux ;
- asthme ;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonnement, brûlure gastrique) ;
- reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sècheresse oculaire et de la bouche) ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée avec démangeaisons ;
- ecchymoses ;
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (accumulation de liquide dans le corps qui entraîne le gonflement du tissu affecté) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes ;
- mauvaise cicatrisation.

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

- infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée) ;
- infections neurologiques (y compris méningite virale) ;
- infections oculaires ;
- infections bactériennes ;
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin) ;
- cancer, y compris cancer du système lymphatique (lymphome) et mélanome (un type de cancer de la peau) ;

- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent sous forme d'un état appelé sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements ;
- neuropathie (lésion des nerfs) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que palpitations ;
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un œdème des chevilles ;
- infarctus du myocarde ;
- poche dans la paroi d'une grosse artère, inflammation et caillot dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin ;
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale) ;
- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos ;
- difficulté à avaler ;
- œdème du visage ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose du foie (formation de graisse dans les cellules du foie) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes).
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

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

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques tels qu'inflammation du nerf optique de l'œil et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps ;
- arrêt de la fonction de pompage du cœur ;
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons) ;
- perforation intestinale ;
- hépatite ;
- réactivation du virus de l'hépatite B ;
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps) ;
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau) ;
- syndrome de Stevens-Johnson (les symptômes précoces incluent malaise, fièvre, maux de tête et rash) ;
- œdème du visage avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau) ;
- syndrome type lupus ;
- angioedème (gonflement localisée de la peau) ;
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaison).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles) :

- lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (cancer hématologique rare souvent mortel) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- Sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau ;
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire) ;
- Prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

Certains effets indésirables observés avec l'adalimumab ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examen sanguins. Ils incluent :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- taux faibles de globules blancs ;
- taux faibles de globules rouges ;
- élévation des taux de lipides dans le sang ;
- élévation des enzymes hépatiques.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- taux élevés de globules blancs ;
- taux faibles de plaquettes ;
- élévation des taux d'acide urique dans le sang ;
- taux anormaux de sodium dans le sang ;
- taux faibles de calcium dans le sang ;
- taux faibles de phosphate dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux élevés de lactate deshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang ;
- taux faible de potassium dans le sang.

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

- taux élevé de bilirubine (test sanguin du foie).

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Imraldi

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

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

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

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

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), un stylo prérempli d'Imraldi peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximale de 28 jours, en le protégeant de la lumière. Après avoir été retiré du réfrigérateur pour être conservé à température ambiante, le stylo doit être utilisé dans les 28 jours ou jeté, même s'il est remis au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle le stylo a été retiré la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle il doit être jeté.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Imraldi

- La substance active est l'adalimumab.
- Les autres composants sont : citrate de sodium, acide citrique monohydraté, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, sorbitol, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Imraldi et contenu de l'emballage extérieur

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli est présenté sous forme de solution limpide à opalescente et incolore à brun pâle de 0,8 ml.

Imraldi est disponible en boîtes contenant 1, 2, 4 ou 6 stylo(s) prérempli(s) contenant une seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille en acier inoxydable, un capuchon protecteur d'aiguille rigide, un piston en caoutchouc pour l'utilisation par le patient, et avec respectivement 2, 2, 4 ou 6 tampons d'alcool compris dans la boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

Fabricant

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

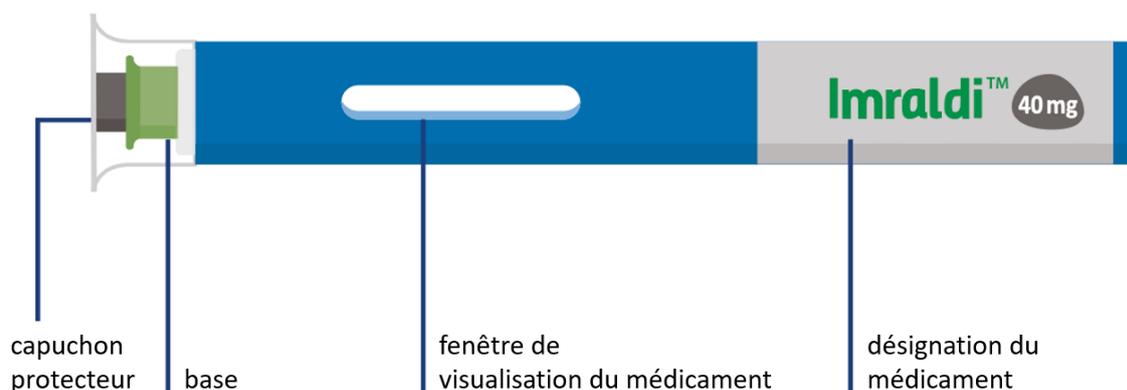
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments .

7. Instructions d'utilisation

Suivez scrupuleusement les instructions suivantes et vous vous familiariserez rapidement avec le procédé.

- Avant de pratiquer l'injection, demandez à votre médecin ou infirmier/ère de vous montrer comment utiliser un stylo prérempli. Votre médecin ou infirmier/ère doit s'assurer que vous utilisez correctement votre stylo.

Votre stylo prérempli à usage unique



Il n'y a pas de bouton sur votre stylo prérempli.

L'aiguille est cachée sous la base verte. Lorsque vous appuyez fermement le stylo prérempli contre votre peau, l'injection se déclenche automatiquement.

Utilisation correcte du stylo prérempli

Conservation du stylo

- Conservez votre stylo au réfrigérateur, mais ne le congelez pas.
- Conservez votre stylo dans sa boîte, à l'abri de la lumière.
- Conservez le stylo hors de la vue et de la portée des enfants.

Élimination du stylo

- N'utilisez chaque stylo qu'une seule fois. Ne réutilisez en aucun cas un stylo.
- Jetez votre stylo usagé dans un conteneur prévu à cet effet comme expliqué par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Avertissements

- Si vous faites tomber votre stylo avec le capuchon protecteur **ENCORE EN PLACE**, vous pouvez tout de même utiliser le stylo.
Si vous faites tomber votre stylo **SANS CAPUCHON PROTECTEUR**, vous ne devez pas utiliser le stylo. L'aiguille pourrait être sale ou endommagée.
- N'utilisez pas un stylo endommagé.

Soin du site d'injection

- Choisissez une zone adipeuse pour l'injection :
Les zones où la graisse s'accumule, comme le ventre, sont généralement les meilleurs sites d'injection. Ces zones adipeuses sont adaptées à une insertion correcte de l'aiguille.
- Utilisez un site d'injection différent chaque jour :
Lors du choix du site d'injection, préférez une zone qui n'a pas été utilisée récemment pour éviter les douleurs et les contusions.

Comment procéder à l'injection avec le stylo prérempli

1. Rassemblez le matériel nécessaire



Placez votre stylo prérempli et les tampons d'alcool sur une surface propre et sèche.

- N'oubliez pas de vous laver les mains !
- Ne retirez pas encore le capuchon !

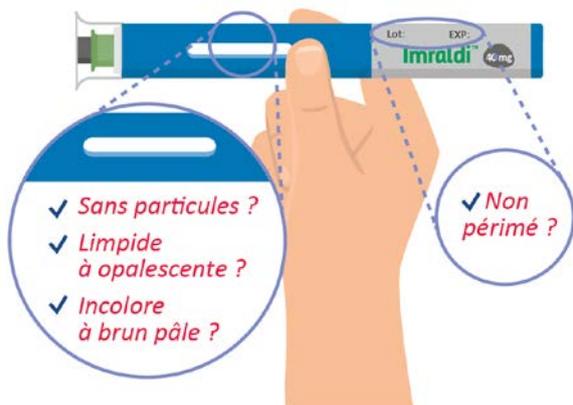
2. Attendez 15 à 30 minutes



Attendez 15 à 30 minutes que votre stylo ait atteint la température ambiante, ce qui aide à réduire la douleur pendant l'injection.

- Ne retirez pas encore le capuchon !

3. Vérifiez le médicament & la date d'expiration

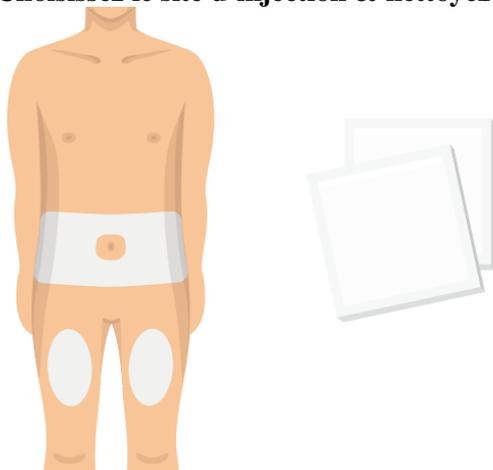


Assurez-vous toujours que le médicament est limpide à opalescent et incolore à brun pâle, sans particules, et qu'il n'est pas périmé. Si votre médicament n'est pas limpide à opalescent et incolore à brun pâle, présente des particules ou est périmé, ne l'utilisez pas.

Il est possible que vous constatiez la présence d'une ou plusieurs bulles d'air, ce n'est pas grave. Il n'y a pas de raison de l'enlever.

- Ne retirez pas encore le capuchon !

4. Choisissez le site d'injection & nettoyez la peau

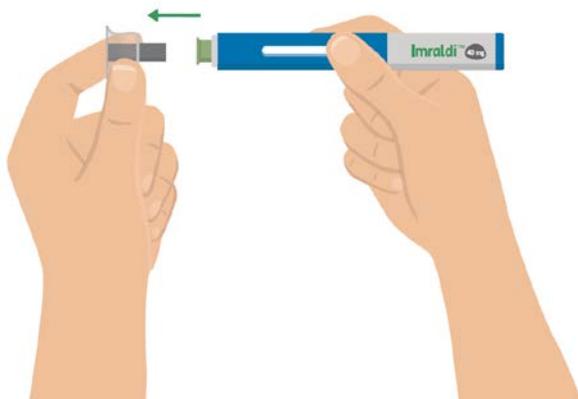


Choisissez un site d'injection sur votre corps. Le ventre (sauf la région autour du nombril) ou les cuisses sont des zones particulièrement appropriées.

Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool. Ne touchez plus à la zone avant l'injection.

- Évitez de pratiquer l'injection sur une peau douloureuse, abîmée, balafmée, squameuse ou rouge.

5. Retirez le capuchon transparent de l'aiguille

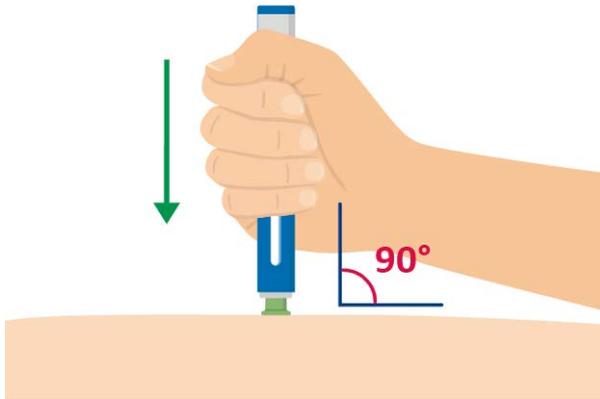


Retirez prudemment le capuchon transparent avec l'élément central en métal du stylo.

Il est normal de voir quelques gouttes de liquide sortir de l'aiguille.

Si vous enlevez le capuchon de l'aiguille alors que vous n'êtes pas encore prêt pour l'injection, **ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille**. Vous risqueriez de plier ou d'abîmer l'aiguille ou encore de vous piquer accidentellement et de gaspiller du médicament.

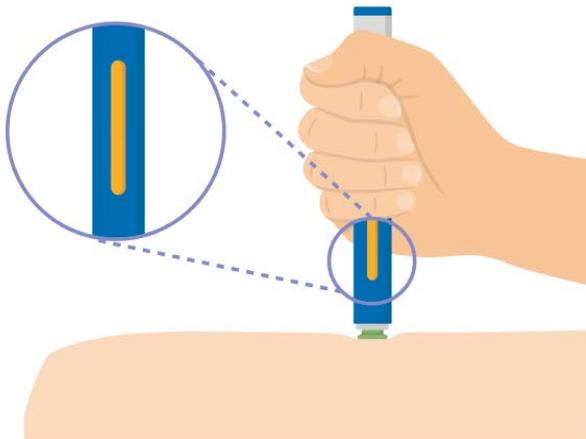
6. Appliquez la base verte, poussez et maintenez en position



Appliquez la base verte à plat contre votre peau (90 degrés) et poussez fermement le stylo contre votre peau pour déclencher l'injection.

- Lorsque vous poussez le stylo contre la peau, l'injection se déclenche. Vous entendez un 1^{er} clic.

7. Maintenez le stylo appuyé



Maintenez le stylo contre votre peau jusqu'à ce que l'indicateur jaune remplisse la fenêtre de visualisation et arrête de se déplacer.

- Au bout de quelques secondes, vous entendez un 2^e clic.

8. Vérifiez la bonne administration & jetez le stylo

Vous avez bien reçu votre dose si...

- ✓ *"toute" la fenêtre est jaune*
- ✓ *le médicament n'a pas coulé (une petite goutte est acceptée)*



Après avoir injecté la dose d'Imraldi, vérifiez que toute la fenêtre de visualisation est jaune. Jetez le stylo usagé dans un conteneur prévu à cet effet comme indiqué par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

- Vous n'êtes pas sûr d'avoir reçu la dose ? Contactez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Notice : information du patient

Imraldi 40 mg/0,8 ml, solution injectable adalimumab

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant utilise ce médicament car elle contient des informations importantes.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une carte de surveillance du patient qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on administre Imraldi à votre enfant et pendant le traitement. Vous ou votre enfant devez conserver cette carte avec vous durant son traitement et pendant 4 mois après la dernière injection d'Imraldi à votre enfant.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Imraldi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant n'utilise Imraldi
3. Comment utiliser Imraldi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Imraldi
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce qu'Imraldi et dans quels cas est-il utilisé

Imraldi contient de l'adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (de défense) de votre corps.

Imraldi est destiné au traitement des maladies suivantes :

- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire,
- arthrite liée à l'enthésite,
- psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent,
- hidrosadénite suppurée chez l'adolescent,
- maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent,
- rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent,
- uvéite chez l'enfant et l'adolescent.

Le principe actif, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à une cible spécifique.

La cible de l'adalimumab est une protéine appelée facteur de nécrose tumorale (TNF α) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires indiquées précédemment. En se liant au TNF α , Imraldi réduit le processus inflammatoire dans ces maladies.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite sont des maladies inflammatoires articulaires qui se manifestent généralement pour la première fois durant l'enfance.

Imraldi est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite. On pourra d'abord prescrire d'autres traitements de fond tel que du méthotrexate. Si ces

traitements n'agissent pas suffisamment, on prescrira Imraldi aux patients pour traiter leur arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou leur arthrite liée à l'enthésite.

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau inflammatoire qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux. On pense que le psoriasis est causé par un dérèglement du système immunitaire de l'organisme qui entraîne une augmentation de la production de cellules cutanées.

Imraldi est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans pour lesquels un traitement topique et les photothérapies n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

Hidrosadénite suppurée chez l'adolescent

L'hidrosadénite suppurée (également appelée maladie de Verneuil) est une maladie inflammatoire à long terme de la peau souvent douloureuse. Les symptômes peuvent inclure des nodules sensibles (bosses) et des abcès (furuncles) avec éventuellement écoulement de pus. Elle touche le plus souvent des zones spécifiques de la peau, telles que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aîne, et les fesses. Des cicatrices en relief peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Imraldi est utilisé pour traiter l'hidrosadénite suppurée chez l'adolescent à partir de 12 ans. Imraldi peut réduire le nombre de nodules et d'abcès que vous avez, et la douleur souvent associée à la maladie. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire des intestins.

Imraldi est indiqué pour le traitement de la maladie de Crohn chez les enfants âgés de 6 à 17 ans. Les patients peuvent d'abord recevoir d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, les patients pourront recevoir Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de leur maladie.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin. Imraldi est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez les enfants âgés de 6 à 17 ans. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Imraldi pour réduire les signes et symptômes de sa maladie.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil.

Imraldi est utilisé pour traiter les enfants à partir de 2 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil. Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Imraldi agit en réduisant cette inflammation.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant n'utilise Imraldi

N'utilisez jamais Imraldi

- Si votre enfant est allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si votre enfant a une infection sévère, y compris une tuberculose (voir « Avertissements et précautions»). Il est important de signaler au médecin si votre enfant présente des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.
- Si votre enfant souffre d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si votre enfant a ou a eu des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions»).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin de votre enfant ou au pharmacien avant d'utiliser Imraldi.

Réaction allergique

- Si votre enfant présente des **réactions allergiques** avec des symptômes tels qu'oppression dans la poitrine, respiration sifflante, sensations vertigineuses, gonflement ou éruption cutanée, arrêtez les injections d'Imraldi et contactez votre médecin immédiatement car dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

Infection

- Si votre enfant a une **infection**, y compris une infection de longue durée ou localisée (par exemple, ulcère de jambe), consultez votre médecin avant de commencer Imraldi. En cas de doute, contactez votre médecin.
- Votre enfant peut développer plus facilement des infections au cours du traitement par Imraldi. Ce risque peut augmenter si sa fonction pulmonaire est réduite. Ces infections peuvent être graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries, autres infections opportunistes (infections inhabituelles associées à un système immunitaire affaibli) et septicémie (infection du sang). Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si votre enfant présente des symptômes tels que de la fièvre, s'il a des plaies, s'il se sent fatigué ou s'il a des problèmes dentaires. Votre médecin peut recommander d'arrêter momentanément le traitement par Imraldi.

Tuberculose

- Comme des cas de **tuberculose** ont été rapportés chez des patients traités par Imraldi, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose chez votre enfant avant de débiter le traitement par Imraldi. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant les antécédents médicaux de votre enfant et les examens de dépistage (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur la carte de surveillance de votre enfant. Il est très important de dire à votre médecin si votre enfant a déjà contracté la tuberculose ou s'il a été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si votre enfant a reçu un traitement préventif de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

Voyage/infection récurrente

- Informez votre médecin si votre enfant a habité ou voyagé dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont endémiques.
- Informez votre médecin si votre enfant a des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.

Virus de l'hépatite B

- Informez votre médecin si votre enfant est porteur du **virus de l'hépatite B (VHB)**, s'il a une infection active par le virus de l'hépatite B ou si vous pensez qu'il peut avoir un risque de contracter le VHB. Le médecin de votre enfant devra effectuer un dépistage du VHB chez votre enfant. Imraldi peut réactiver l'infection par le VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si votre enfant prend d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.

Intervention chirurgicale ou dentaire

- Si votre enfant doit subir une **intervention chirurgicale ou dentaire**, informez votre médecin qu'il est traité par Imraldi. Votre médecin peut recommander d'arrêter momentanément son traitement par Imraldi.

Maladie démyélinisante

- Si votre enfant présente ou développe une **maladie démyélinisante** (une maladie qui affecte la couche isolante autour des nerfs, telle que la sclérose en plaques), votre médecin évaluera s'il doit recevoir ou continuer de recevoir Imraldi. Informez immédiatement votre médecin si votre enfant présente des symptômes tels que des modifications de la vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes, ou un engourdissement ou des fourmillements dans une partie du corps.

Vaccins

- Certains **vaccins** contiennent des formes vivantes, mais affaiblies de bactéries ou virus provoquant des maladies, et ces vaccins ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Imraldi. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Chez les enfants, il est recommandé si possible, que toutes les vaccinations prévues pour leur âge soient pratiquées avant le début du traitement par Imraldi. Si vous recevez Imraldi alors que vous êtes enceinte, votre enfant peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ 5 mois après la dernière dose reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de votre enfant et aux autres professionnels de santé que vous avez eu Imraldi pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

Insuffisance cardiaque

- Si votre enfant a une **insuffisance cardiaque légère** et qu'il est traité par Imraldi, l'état de son insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si votre enfant a ou a eu des problèmes cardiaques graves. S'il développe de nouveaux symptômes ou si ceux de l'insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin déterminera si votre enfant peut recevoir Imraldi.

Fièvre, contusions, saignements ou pâleur

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines pour lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si votre enfant a une **fièvre** qui ne disparaît pas, s'il a des **contusions** ou **saigne** très facilement, s'il présente une **pâleur**, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.

Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de **cancers** chez des enfants et des adultes traités par Imraldi ou par d'autres anti-TNF α . Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de

développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse). Si votre enfant prend Imraldi, le risque d'avoir un **lymphome**, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme spécifique et sévère de lymphome a été observée chez des patients prenant Imraldi. Certains de ces patients étaient également traités par un médicament appelé l'azathioprine ou la mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si votre enfant prend de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Imraldi.

- De plus, des cas de **cancers de la peau non-mélanomes** ont été observés chez des patients prenant Imraldi. Si de nouvelles zones de peau lésée apparaissent pendant ou après le traitement ou si des marques ou zones lésées pré-existantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Des cas de **cancers autres que des lymphomes** ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF α . Si votre enfant souffre de BPCO ou est un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF α est adapté pour votre enfant.

Syndrome type lupus

- Dans de rares cas, le traitement par Imraldi peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant, inexpliqué, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

Autres médicaments et Imraldi

Informez le médecin de votre enfant ou le pharmacien si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

Imraldi peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticostéroïdes ou médicaments de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Votre enfant ne devrait pas prendre Imraldi en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept en raison du risque accru d'infection grave. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

Grossesse et allaitement

- Vous devez envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après la dernière injection d'Imraldi
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Imraldi doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu l'adalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu l'adalimumab pendant la grossesse.
- Imraldi peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si vous recevez Imraldi pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection.

Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez reçu Imraldi pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins (pour plus d'informations concernant les vaccins, voir rubrique « Avertissements et précautions »).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Imraldi peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (vertiges) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Imraldi.

Imraldi contient du sodium et du sorbitol

Sorbitol

Ce médicament contient 20 mg de sorbitol par flacon. Si votre médecin vous a dit que votre enfant avait une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,8 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Imraldi

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications du médecin de votre enfant ou du pharmacien. Vérifiez auprès du médecin de votre enfant ou du pharmacien, en cas de doute concernant les instructions ou si vous avez des questions. Votre médecin pourra prescrire un autre dosage d'Imraldi si votre enfant a besoin d'une dose différente

Enfants et adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 10 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est de 40 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite liée à l'enthésite

Enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes à partir de l'âge de 6 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est de 40 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents atteints de psoriasis en plaques

Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 20 mg suivie d'une dose de 20 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 40 mg, suivie d'une dose de 40 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Adolescents atteints d'hydrosadénite suppurée de 12 à 17 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine suivante. Si vous présentez une réponse insuffisante à Imraldi 40 mg toutes les deux semaines, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg par semaine ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg

La posologie initiale habituelle est de 40 mg, suivie de 20 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, le médecin de votre enfant pourra lui prescrire une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. Si cette dose n'agit pas suffisamment, le médecin de votre enfant pourra augmenter la posologie à 20 mg toutes les semaines.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 40 kg et plus:

La posologie initiale habituelle est de 80 mg (administrée sous forme de deux de 40 mg injections sur un jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, le médecin de votre enfant pourra prescrire une dose initiale de 160 mg (en quatre injections de 40 mg sur un jour ou en deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. Si cette dose n'agit pas suffisamment, le médecin de votre enfant pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de rectocolite hémorragique

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg

La dose initiale habituelle d'Imraldi est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg (administrés en une seule injection de 40 mg) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 40 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus

La dose initiale habituelle d'Imraldi est de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 80 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Enfants et adolescents atteints d'uvéite chronique non infectieuse à partir de 2 ans

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant moins de 30 kg

La dose usuelle d'Imraldi est de 20 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate. Le médecin de votre enfant peut également lui prescrire une dose initiale de 40 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle.

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus

La dose usuelle d'Imraldi est de 40 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin de votre enfant peut également prescrire une dose initiale de 80 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle.

Mode et voie d'administration

Imraldi est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée). Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 7.

Si vous avez utilisé plus d'Imraldi que vous n'auriez dû :

Si vous avez injecté accidentellement un volume plus important de solution d'Imraldi ou si vous avez injecté Imraldi plus souvent que le médecin de votre enfant ne l'avait prescrit, contactez le médecin de votre enfant ou pharmacien et expliquez-lui que votre enfant a reçu plus que la dose requise. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament ou le flacon, même vide.

Si vous avez utilisé moins d'Imraldi que vous n'auriez dû :

Si vous avez injecté accidentellement un volume moins important de solution d'Imraldi ou si vous avez injecté Imraldi moins souvent que le médecin de votre enfant ne l'avait prescrit, contactez votre médecin ou votre pharmacien et dites-lui que votre enfant en a reçu moins qu'il n'aurait dû. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament ou le flacon, même vide.

Si vous oubliez d'utiliser Imraldi :

Si vous oubliez de faire une injection à votre enfant, vous devez lui injecter Imraldi dès que vous vous en rendez compte. Puis administrez-lui la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Imraldi :

La décision d'arrêter d'utiliser Imraldi doit être discutée avec le médecin de votre enfant. Les symptômes de votre enfant peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart sont légers ou peu importants. Cependant, certains peuvent être sérieux et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir jusqu'à 4 mois ou plus après la dernière injection d'Imraldi.

Consultez d'urgence un médecin si vous constatez un des effets suivants :

- éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques ;
- gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;

- essoufflement à l'effort ou en position allongée ou un gonflement des pieds.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies ou problèmes dentaires, brûlures en urinant ;
- sensation de faiblesse ou de fatigue ;
- toux ;
- fourmillements ;
- engourdissement ;
- vision double ;
- faiblesse des bras ou des jambes ;
- « bouton » ou plaie ouverte qui ne cicatrise pas ;
- et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec l'adalimumab :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- rash ;
- douleurs musculaires.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière) ;
- déshydratation ;
- troubles de l'humeur (y compris dépression) ;
- anxiété ;
- sommeil difficile ;
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement ;
- migraine ;
- symptômes de compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes) ;
- troubles de la vision ;
- inflammation oculaire ;
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux ;
- vertiges (sensations vertigineuses) ;

- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- bouffées de chaleur ;
- hématomes (gonflement dur rempli de sang coagulé) ;
- toux ;
- asthme ;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonnement, brûlure gastrique) ;
- reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sècheresse oculaire et de la bouche) ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée avec démangeaisons ;
- ecchymoses ;
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (accumulation de liquide dans le corps qui entraîne le gonflement du tissu affecté) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes ;
- mauvaise cicatrisation.

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

- infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée) ;
- infections neurologiques (y compris méningite virale) ;
- infections oculaires ;
- infections bactériennes ;
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin) ;
- cancer, y compris cancer du système lymphatique (lymphome) et mélanome (un type de cancer de la peau) ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent sous forme d'un état appelé sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements ;
- neuropathie (lésion des nerfs) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que palpitations ;
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un œdème des chevilles ;
- infarctus du myocarde ;
- poche dans la paroi d'une grosse artère, inflammation et caillot dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin ;
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale) ;

- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos ;
- difficulté à avaler ;
- œdème du visage ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose du foie (formation de graisse dans les cellules du foie) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes).
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

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

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques tels qu'inflammation du nerf optique de l'œil et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps ;
- arrêt de la fonction de pompage du cœur ;
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons) ;
- perforation intestinale ;
- hépatite ;
- réactivation du virus de l'hépatite B ;
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps) ;
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau) ;
- syndrome de Stevens-Johnson (les symptômes précoces incluent malaise, fièvre, maux de tête et rash) ;
- œdème du visage avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau) ;
- syndrome type lupus ;
- angioedème (gonglement localisé de la peau),
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaison).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles) :

- lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (cancer hématologique rare souvent mortel) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- Sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau ;
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire) ;
- Prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

Certains effets indésirables observés avec l'adalimumab ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examen sanguins. Ils incluent :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- taux faibles de globules blancs ;

- taux faibles de globules rouges ;
- élévation des taux de lipides dans le sang ;
- élévation des enzymes hépatiques.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- taux élevés de globules blancs ;
- taux faibles de plaquettes ;
- élévation des taux d'acide urique dans le sang ;
- taux anormaux de sodium dans le sang ;
- taux faibles de calcium dans le sang ;
- taux faibles de phosphate dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux élevés de lactate deshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang ;
- taux faible de potassium dans le sang.

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

- taux élevé de bilirubine (test sanguin du foie).

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Imraldi

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

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

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

Conserver le flacon dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Imraldi

- La substance active est l'adalimumab.
- Les autres composants sont : citrate de sodium, acide citrique monohydraté, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, sorbitol, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Imraldi et contenu de l'emballage extérieur

Imraldi 40 mg, solution injectable en flacon est présenté sous forme de solution limpide à opalescente et incolore à brun pâle de 0,8 ml.

Le flacon d'Imraldi est un flacon de verre contenant une solution d'adalimumab. Chaque étui contient 2 boîtes contenant chacune 1 flacon, 1 seringue stérile vide, 1 aiguille, 1 adaptateur pour flacon et 2 tampons d'alcool.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

Fabricant

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments .

7. Instructions d'utilisation

Les instructions suivantes expliquent comment injecter Imraldi. Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Le médecin de votre enfant vous indiquera la technique d'injection et la quantité à administrer à votre enfant. Ne faites pas l'injection à votre enfant si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection d'Imraldi. Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, membre de votre famille ou ami.

Le non-respect des étapes décrites ci-dessous peut entraîner une contamination qui pourrait causer une infection chez votre enfant.

Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue ou dans le même flacon.

Utilisation correcte du flacon

Conservation du flacon

- Conservez votre flacon au réfrigérateur, mais ne le congelez pas.
- Conservez votre flacon dans sa boîte, à l'abri de la lumière.
- Conservez le flacon hors de la vue et de la portée des enfants.

Élimination du flacon

- N'utilisez chaque flacon qu'une seule fois. Ne réutilisez en aucun cas un flacon ou d'autres composants.
- Jetez votre flacon usagé dans un conteneur prévu à cet effet comme expliqué par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Soin du site d'injection

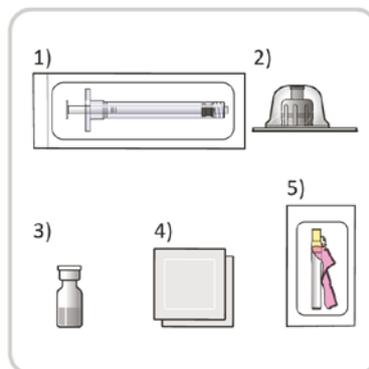
- Choisissez une zone adipeuse pour l'injection :
Les zones où la graisse s'accumule, comme le ventre, sont généralement les meilleurs sites d'injection. Ces zones sont faciles à pincer et adaptées à une insertion correcte de l'aiguille.
- Utilisez un site d'injection différent chaque jour :
Lors du choix du site d'injection, préférez une zone qui n'a pas été utilisée récemment pour éviter les douleurs et les contusions.
- Poussez lentement le piston :
Parfois, les injections rapides peuvent être douloureuses. En poussant le piston doucement, votre injection peut être plus confortable.

Comment procéder à l'injection avec le flacon

1) Préparation

- Vérifiez que vous connaissez la quantité (volume) exacte à administrer. Si vous ne connaissez pas la quantité, **ARRÊTEZ À CETTE ÉTAPE** et contactez votre médecin pour des instructions supplémentaires.
- Vous aurez besoin d'un conteneur spécial pour les déchets, tels qu'un collecteur d'aiguilles ou un autre conteneur indiqué par votre infirmière, médecin ou pharmacien. Placez le conteneur sur votre plan de travail.
- Lavez vos mains soigneusement.
- Sortez de l'étui, une boîte contenant une seringue, un adaptateur pour flacon, un flacon, deux tampons d'alcool et une aiguille. Si l'étui contient une autre boîte pour une future injection, remettez-le immédiatement au réfrigérateur.
- Vérifiez la date de péremption sur la boîte à utiliser. **N'UTILISEZ** aucun élément après la date mentionnée sur la boîte.

- Posez le matériel suivant sur une surface propre. **NE LES SORTEZ PAS** encore de leur emballage individuel.
- O
- o 1) une seringue de 1 ml
 - o 2) un adaptateur pour flacon
 - o 3) un flacon d'Imraldi solution injectable pour usage pédiatrique
 - o 4) deux tampons d'alcool
 - o 5) une aiguille

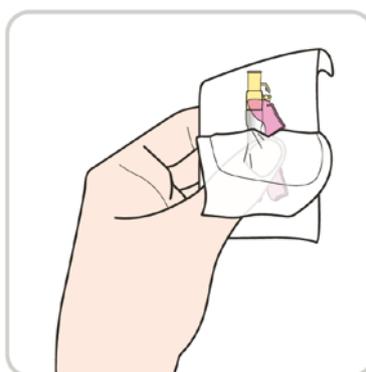


- Imraldi se présente sous forme de liquide limpide à opalescent et incolore à brun pâle. **NE PAS UTILISER** si la solution n'est pas limpide à opalescente et incolore à brun pâle ou si elle contient des particules.

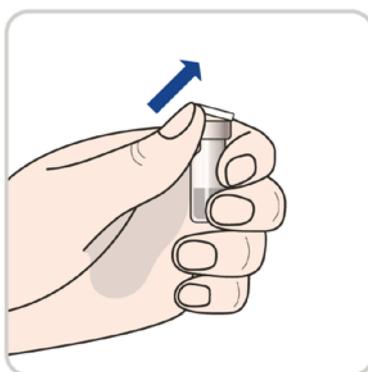
2) Préparation de la dose d'Imraldi pour l'injection

Manipulation générale : **NE PAS ÉLIMINER** les éléments utilisés avant que l'injection ne soit terminée.

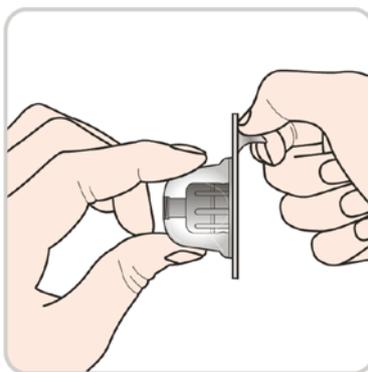
- Préparez l'aiguille en ouvrant partiellement l'emballage à partir de l'extrémité la plus proche du raccord jaune de la seringue. L'emballage ne doit être retiré que sur la longueur suffisante pour découvrir le raccord jaune de la seringue. Posez l'emballage avec le côté transparent vers le haut.



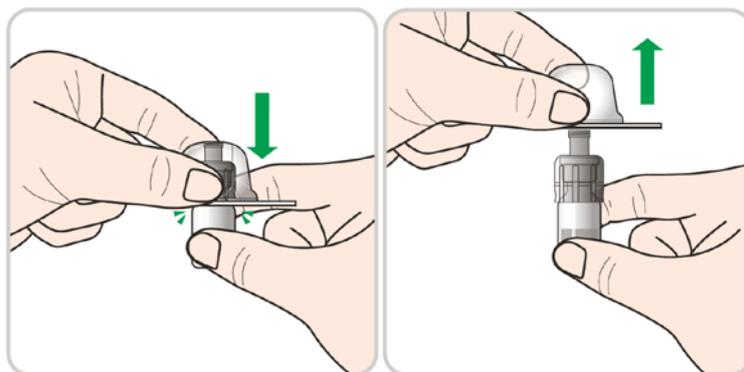
- Retirez le capuchon en plastique blanc du flacon pour voir le haut du bouchon du flacon.



- Utilisez un des tampons d'alcool pour nettoyer le bouchon du flacon. **NE TOUCHEZ PAS** le bouchon du flacon après l'avoir nettoyé avec le tampon d'alcool.
- Retirez l'emballage de l'adaptateur pour flacon mais ne sortez pas l'adaptateur.



- Tenez le flacon avec le bouchon vers le haut.
- L'adaptateur étant toujours dans son emballage transparent, fixez-le sur le bouchon du flacon en appuyant jusqu'à ce que l'adaptateur soit enclenché et en place.
- Lorsque vous êtes certain(e) que l'adaptateur est attaché au flacon, retirez l'emballage de l'adaptateur.
- Posez doucement le flacon muni de l'adaptateur sur votre plan de travail propre. Veillez à ce qu'il ne tombe pas. **NE TOUCHEZ PAS** l'adaptateur du flacon.

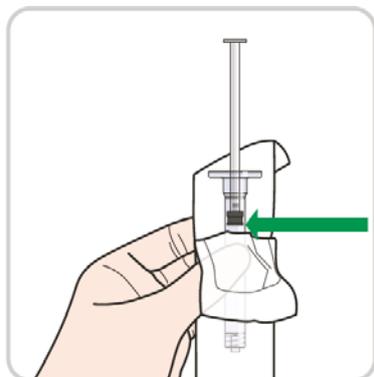


- Préparez la seringue en ouvrant partiellement l'emballage à partir de l'extrémité la plus proche du piston blanc.
- Ouvrez l'emballage transparent sur une longueur suffisante pour découvrir le piston blanc, mais ne sortez pas la seringue de son emballage.
- Tenez l'emballage de la seringue et tirez **LENTEMENT** le piston blanc jusqu'à 0,1 ml au-delà de la dose prescrite (par exemple, si la dose prescrite est 0,5 ml, tirez le piston jusqu'à 0,6 ml). **NE JAMAIS** tirer le piston au-delà du repère 0,9 ml, quelle que soit la dose prescrite.

- Vous réglerez le volume à la dose prescrite lors d'une étape ultérieure.
- **NE PAS TIRER** le piston blanc complètement hors de la seringue.

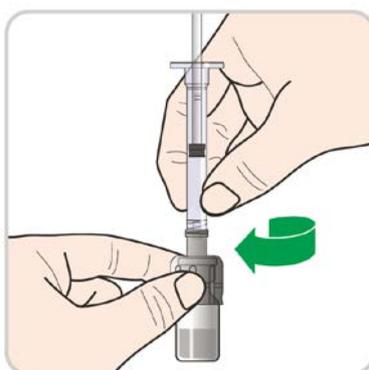
REMARQUE :

Si le piston blanc est complètement sorti de la seringue, éliminez la seringue et contactez votre pharmacien pour obtenir son remplacement. **N'ESSAYEZ PAS** de réinsérer le piston blanc.

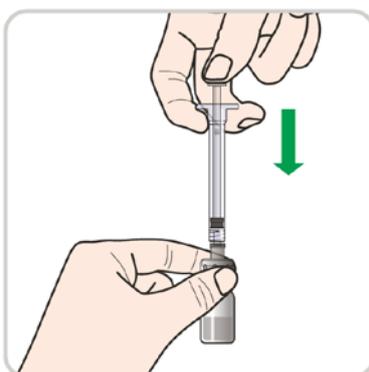


Dose + 0,1 ml

- **N'UTILISEZ PAS** le piston blanc pour sortir la seringue de l'emballage. Tenez la seringue au niveau de la zone graduée et sortez-la de son emballage. À aucun moment la seringue **NE DOIT ETRE POSÉE**.
- En tenant fermement l'adaptateur du flacon, insérez l'embout de la seringue dans l'adaptateur et d'une main, faites tourner la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien en place. **NE SERREZ PAS** excessivement.

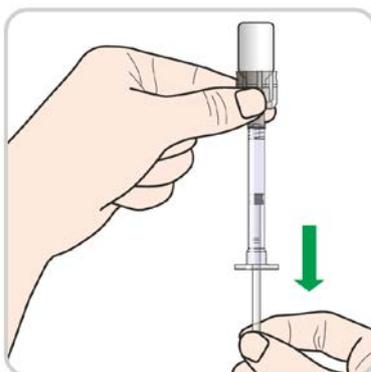


- En tenant le flacon, poussez à fond sur le piston blanc. Cette étape est importante pour obtenir la dose correcte. Tenez le piston blanc et retournez le flacon et la seringue.



- Tirez **LENTEMENT** le piston blanc jusqu'à 0,1 ml au-delà de la dose prescrite. Cela est important pour prélever la dose correcte. Vous réglerez le volume à la dose prescrite à l'étape 4

(Préparation de la dose). Si la dose prescrite est de 0,5 ml, tirez le piston blanc jusqu'à 0,6 ml. Vous verrez la solution passer du flacon dans la seringue.



- Poussez à fond sur le piston blanc pour refaire passer la solution dans le flacon. À nouveau, tirez **LENTEMENT** sur le piston blanc jusqu'à 0,1 ml au-delà de la dose prescrite, cela est important pour prélever la dose correcte et pour éviter la présence de bulles ou de couches d'air dans la solution. Vous réglerez le volume à la dose prescrite à l'étape 4 (Préparation de la dose).

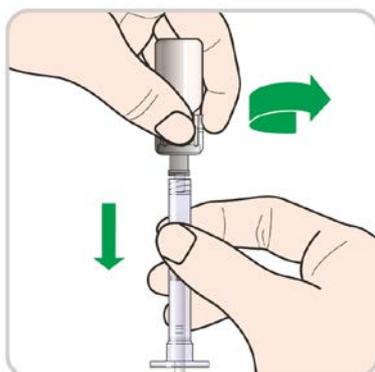


- Si vous remarquez qu'il reste des bulles ou des couches d'air dans la solution présente dans la seringue, vous pouvez répéter cette manœuvre jusqu'à trois fois. **N'AGITEZ PAS** la seringue.

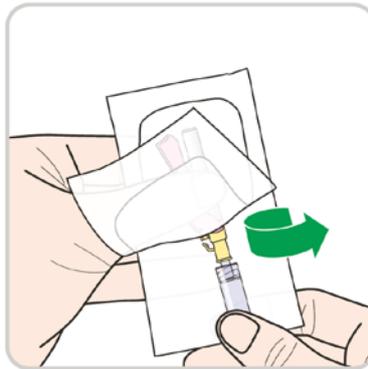
REMARQUE :

Si le piston blanc est complètement sorti de la seringue, éliminez la seringue et contactez votre pharmacien pour obtenir son remplacement. **N'ESSAYEZ PAS** de réinsérer le piston blanc.

- Tout en tenant verticalement la seringue par la zone graduée, retirez l'adaptateur et le flacon en tournant l'adaptateur avec l'autre main. Veillez à retirer l'adaptateur avec le flacon de la seringue. **NE TOUCHEZ PAS** l'embout de la seringue.



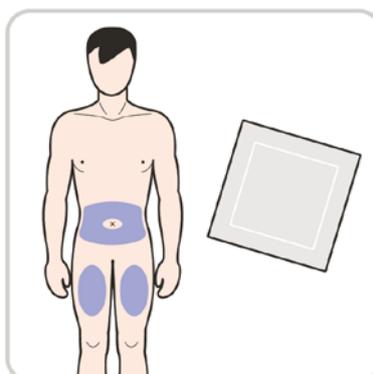
- Si une grosse bulle ou une couche d'air est visible près de l'embout de la seringue, poussez **LENTEMENT** le piston blanc dans la seringue jusqu'à ce que le liquide commence à pénétrer dans l'embout de la seringue. **NE PUSSEZ PAS** le piston blanc au-delà du repère de la dose.
- Par exemple, si la dose prescrite est de 0,5 ml, **NE PUSSEZ PAS** le piston blanc au-delà du repère 0,5 ml.
- Vérifiez que le volume restant dans la seringue correspond au minimum au volume de la dose prescrite. Si le volume restant est inférieur à celui de la dose prescrite, **N'UTILISEZ PAS** la seringue et contactez votre pharmacien.
- À l'aide de votre main libre, saisissez l'emballage de l'aiguille, le raccord jaune de la seringue étant dirigé vers le bas.
- En tenant la seringue verticalement, insérez l'embout de la seringue dans le raccord jaune et faites tourner la seringue dans le sens indiqué par la flèche sur l'illustration jusqu'à ce qu'elle soit en place. L'aiguille est maintenant fixée à la seringue.



- Retirez l'emballage de l'aiguille, mais **NE RETIREZ PAS** le capuchon transparent de l'aiguille.
- Placez la seringue sur votre plan de travail propre. Continuez immédiatement avec la préparation du site d'injection et de la dose.

3) Choix et préparation du site d'injection

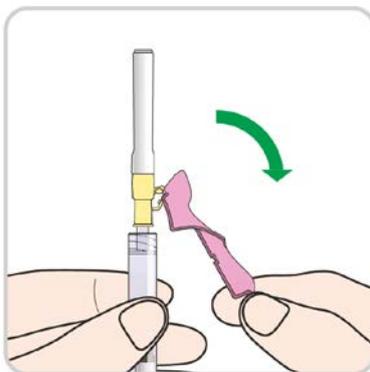
- Choisissez un endroit sur votre cuisse ou sur votre abdomen (sauf autour du nombril). **NE PAS UTILISER** le même site que celui utilisé pour l'injection précédente.
- Le nouveau site d'injection doit être à une distance d'au moins 3 cm du site de l'injection précédente.



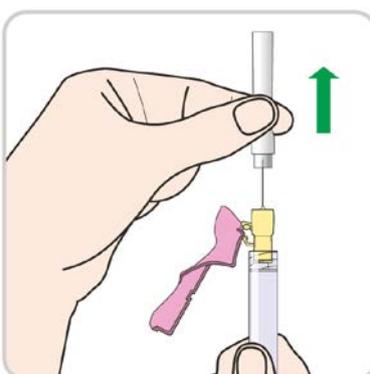
- **NE PAS INJECTER** à un endroit où la peau est douloureuse, abîmée, balafrée, squameuse ou rouge. Cela pourrait indiquer la présence d'une infection et vous devez donc contacter votre médecin.
- Pour diminuer le risque d'infection, nettoyez le site d'injection avec l'autre tampon d'alcool. **NE TOUCHEZ PLUS** cet endroit avant l'injection.

4) Préparation de la dose

- Tenez la seringue avec l'aiguille vers le haut.
- Avec l'autre main, faites glisser le protège-aiguille rose vers la seringue.



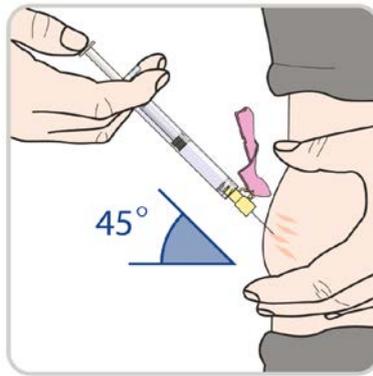
- Retirez le capuchon transparent de l'aiguille en le tirant avec l'autre main.



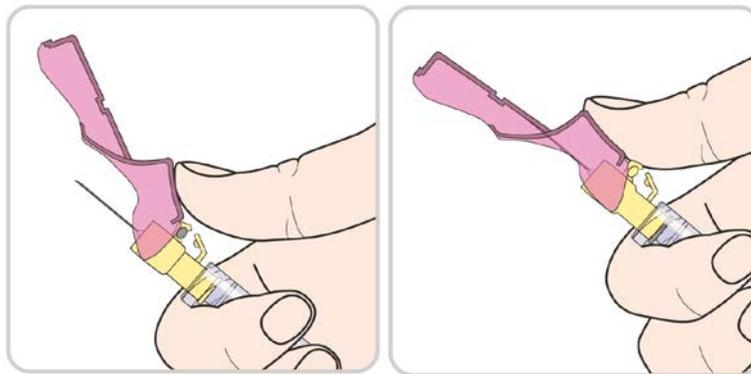
- L'aiguille est propre.
- **NE TOUCHEZ PAS** l'aiguille.
- **NE POSEZ PAS** la seringue après avoir retiré le capuchon transparent de l'aiguille.
- **N'ESSAYEZ PAS** de replacer le capuchon transparent sur l'aiguille.
- Tenez la seringue à la hauteur des yeux avec l'aiguille vers le haut pour voir nettement le volume. Faites attention à ne pas faire gicler le liquide dans vos yeux.
- Vérifiez à nouveau le volume de médicament prescrit.
- Poussez doucement le piston blanc dans la seringue jusqu'à ce que la seringue contienne le volume prescrit de solution. La solution en excès peut sortir de l'aiguille lorsque le piston blanc est poussé. **NE PAS ESSUYER** l'aiguille ou la seringue.

5) Injection d'Imraldi

- Avec votre main libre, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli.
- Avec l'autre main, tenez la seringue à 45° par rapport à la peau.
- D'un mouvement rapide, poussez toute l'aiguille dans la peau.
- Relâchez la peau.
- Poussez le piston blanc pour injecter le médicament jusqu'à ce que la seringue soit vide.
- Quand la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau, en veillant à respecter le même angle d'inclinaison qu'au moment de l'introduction.



- Faites glisser doucement le protège-aiguille rose sur l'aiguille jusqu'à ce qu'il soit enclenché et en place et posez la seringue avec l'aiguille sur le plan de travail. **NE REMETTEZ PAS** le capuchon transparent sur l'aiguille.



- Comprimez le site d'injection pendant 10 secondes à l'aide d'une compresse. Un léger saignement peut apparaître. **NE PAS FROTTER** le site d'injection. Utilisez un pansement adhésif si vous le désirez.

6) Élimination du matériel

- Vous aurez besoin d'un conteneur à déchets spécial, par exemple un collecteur d'aiguilles ou un autre conteneur indiqué par votre infirmière, médecin ou pharmacien.
- Mettez la seringue avec l'aiguille, le flacon et l'adaptateur du flacon dans un conteneur à déchets spécial. **NE JETEZ PAS** ces éléments avec les ordures ménagères.
- La seringue, l'aiguille, le flacon et l'adaptateur du flacon **NE DOIVENT JAMAIS** être réutilisés.
- Tenez toujours ce conteneur spécial hors de la vue et de la portée des enfants.
- Tous les autres éléments utilisés peuvent être jetés avec les ordures ménagères.

Notice : information du patient

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie adalimumab

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une carte de surveillance du patient qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Imraldi et pendant le traitement. Conservez cette carte avec vous durant votre traitement et pendant 4 mois après votre dernière injection d'Imraldi (ou celle de votre enfant).
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'Imraldi et dans quels cas est-il utilisé

Imraldi contient de l'adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (de défense) de votre corps.

Imraldi est destiné au traitement des maladies suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde,
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire,
- arthrite liée à l'enthésite,
- spondylarthrite ankylosante,
- spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante,
- rhumatisme psoriasique,
- psoriasis,
- hidrosadénite suppurée,
- maladie de Crohn,
- rectocolite hémorragique et
- uvéite non infectieuse.

Le principe actif, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à une cible spécifique.

La cible de l'adalimumab est une protéine appelée facteur de nécrose tumorale (TNF α) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires indiquées précédemment. En se liant au TNF α , Imraldi réduit le processus inflammatoire dans ces maladies.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Imraldi est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, on pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Imraldi peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Imraldi peut ralentir les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Imraldi est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Imraldi peut être donné seul.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite sont des maladies inflammatoires articulaires qui se manifestent généralement pour la première fois durant l'enfance.

Imraldi est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans et l'arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans. On pourra d'abord prescrire d'autres traitements de fond tel que du méthotrexate. Si ces traitements n'agissent pas suffisamment, on prescrira Imraldi aux patients pour traiter leur arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou leur arthrite liée à l'enthésite.

Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Imraldi est utilisé pour traiter la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante chez l'adulte. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations associée au psoriasis.

Imraldi est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Imraldi peut ralentir les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau inflammatoire qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux. On pense que le psoriasis est causé par un dérèglement du système immunitaire de l'organisme qui entraîne une augmentation de la production de cellules cutanées.

Imraldi est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Imraldi est également utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents pesant

30 kg ou plus pour lesquels un traitement topique et les photothérapies n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

Hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent

L'hidrosadénite suppurée (également appelée maladie de Verneuil) est une maladie inflammatoire à long terme de la peau souvent douloureuse. Les symptômes peuvent inclure des nodules sensibles (bosses) et des abcès (furoncles) avec éventuellement écoulement de pus. Elle touche le plus souvent des zones spécifiques de la peau, telles que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aîne, et les fesses. Des cicatrices en relief peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Imraldi est utilisé pour traiter l'hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Imraldi peut réduire le nombre de nodules et d'abcès que vous avez, et la douleur souvent associée à la maladie. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi.

Maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire des intestins.

Imraldi est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie de Crohn.

Rectocolite hémorragique chez l'adulte et l'enfant

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin.

Imraldi est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'adulte et les enfants âgés de 6 à 17 ans. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on vous prescrira peut-être d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil.

Imraldi est utilisé pour traiter

- les adultes atteints d'uvéite non infectieuse présentant une inflammation de la partie arrière de l'œil ;
- les enfants à partir de 2 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Imraldi agit en réduisant cette inflammation.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Imraldi

N'utilisez jamais Imraldi

- Si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une infection sévère, y compris une tuberculose (voir « Avertissements et précautions»). Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.

- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Imraldi.

Réaction allergique

- Si vous présentez des **réactions allergiques** avec des symptômes tels qu'oppression dans la poitrine, respiration sifflante, sensations vertigineuses, gonflement ou éruption cutanée, arrêtez les injections d'Imraldi et contactez votre médecin immédiatement car dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

Infection

- Si vous avez une **infection**, y compris une infection de longue durée ou localisée (par exemple, ulcère de jambe), consultez votre médecin avant de commencer Imraldi. En cas de doute, contactez votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Imraldi. Ce risque peut augmenter si votre fonction pulmonaire est réduite. Ces infections peuvent être graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries, autres infections opportunistes (infections inhabituelles associées à un système immunitaire affaibli) et septicémie (infection du sang). Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes dentaires. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Imraldi.

Tuberculose

- Comme des cas de **tuberculose** ont été rapportés chez des patients traités par Imraldi, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter le traitement par Imraldi. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et les examens de dépistage (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur votre carte de surveillance. Il est très important de dire à votre médecin si vous avez déjà contracté la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez reçu un traitement préventif de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

Voyage/infection récurrente

- Informez votre médecin si vous avez habité ou voyagé dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont endémiques.
- Informez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.

Virus de l'hépatite B

- Informez votre médecin si vous êtes porteur du **virus de l'hépatite B (VHB)**, si vous avez une infection active par le virus de l'hépatite B ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Votre médecin devra effectuer un dépistage du VHB. Imraldi peut réactiver l'infection par le VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans de rares cas,

particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.

Patients de plus de 65 ans

- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Imraldi. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traités par Imraldi. Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

Intervention chirurgicale ou dentaire

- Si vous devez subir une **intervention chirurgicale ou dentaire**, informez votre médecin que vous êtes traité par Imraldi. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Imraldi.

Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une **maladie démyélinisante** (une maladie qui affecte la couche isolante autour des nerfs, telle que la sclérose en plaques), votre médecin évaluera si vous devez recevoir ou continuer de recevoir Imraldi. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes tels que des modifications de votre vision, ou une faiblesse dans les bras ou les jambes, ou un engourdissement ou des fourmillements dans une partie de votre corps.

Vaccins

- Certains **vaccins** contiennent des formes vivantes, mais affaiblies de bactéries ou virus provoquant des maladies, et ces vaccins ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Imraldi. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Chez les enfants, il est recommandé si possible, que toutes les vaccinations prévues pour leur âge soient pratiquées avant le début du traitement par Imraldi. Si vous recevez Imraldi alors que vous êtes enceinte, votre enfant peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ 5 mois après la dernière dose reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de votre enfant et aux autres professionnels de santé que vous avez eu Imraldi pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

Insuffisance cardiaque

- Si vous avez une **insuffisance cardiaque légère** et que vous êtes traité par Imraldi, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin déterminera si vous pouvez recevoir Imraldi.

Fièvre, contusions, saignements ou pâleur

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines pour lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si vous avez une **fièvre** qui ne disparaît pas, si vous avez des **contusions** ou **saignez** très facilement, si vous présentez une **pâleur**, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.

Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de **cancers** chez des enfants et des adultes traités par Imraldi ou par d'autres anti-TNF α . Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse). Si vous prenez Imraldi, le risque d'avoir un **lymphome**, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme spécifique et sévère de lymphome a été observée chez des patients prenant Imraldi. Certains de ces patients étaient également traités par un médicament appelé l'azathioprine ou la mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Imraldi.
- De plus, des cas de **cancers de la peau non-mélanomes** ont été observés chez des patients prenant Imraldi. Si de nouvelles zones de peau lésée apparaissent pendant ou après le traitement ou si des marques ou zones lésées pré-existantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Des cas de **cancers autres que des lymphomes** ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF α . Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF α est adapté pour vous.

Syndrome type lupus

- Dans de rares cas, le traitement par Imraldi peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant, inexpliqué, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

Enfants et adolescents

- Ne donnez pas Imraldi aux enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avant l'âge de 2 ans.
- N'utilisez pas la seringue préremplie de 40 mg si les doses recommandées ne sont pas de 40 mg.

Autres médicaments et Imraldi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Imraldi peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticostéroïdes ou médicaments de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Vous ne devriez pas prendre Imraldi en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept en raison du risque accru d'infection grave. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

Grossesse et allaitement

- Vous devez envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après la dernière injection d'Imraldi
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Imraldi doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu l'adalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu l'adalimumab pendant la grossesse.

- Imraldi peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si vous recevez Imraldi pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection.
- Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez reçu Imraldi pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins (pour plus d'informations concernant les vaccins, voir rubrique « Avertissements et précautions »).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Imraldi peut avoir un effet mineur sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (vertiges) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Imraldi.

Imraldi contient du sodium

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

3. Comment utiliser Imraldi

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

Adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La seringue préremplie et le stylo prérempli d'Imraldi sont uniquement disponibles avec un dosage de 40 mg. La seringue préremplie et le stylo prérempli d'Imraldi ne peuvent donc pas être administrés à des patients pédiatriques nécessitant moins que la dose complète de 40 mg. D'autres présentations sont disponibles et doivent être utilisées lorsqu'un dosage alternatif est requis.

Imraldi est injecté sous la peau (voie sous-cutanée). La dose usuelle pour les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde, une spondylarthrite ankylosante, une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab, toutes les deux semaines en dose unique.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Imraldi. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Imraldi peut être donné seul.

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Imraldi, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 10 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est de 40 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite liée à l'enthésite

Enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes à partir de l'âge de 6 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est de 40 mg une semaine sur deux.

Adultes atteints de psoriasis

La posologie habituelle chez l'adulte atteint de psoriasis est une dose initiale de 80 mg (en deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Imraldi pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin. Si cette dose n'est pas suffisamment efficace, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de psoriasis en plaques

Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 20 mg suivie d'une dose de 20 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 40 mg, suivie d'une dose de 40 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Adultes atteints d'hidrosadénite suppurée

La posologie habituelle dans l'hidrosadénite suppurée est une dose initiale de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg le même jour) deux semaines après. Après deux semaines supplémentaires, le traitement doit être poursuivi à raison d'une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines, suivant la prescription de votre médecin. Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Adolescents atteints d'hidrosadénite suppurée de 12 à 17 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine suivante. Si vous présentez une réponse insuffisante à Imraldi 40 mg toutes les deux semaines, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg par semaine ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Adultes atteints de la maladie de Crohn

Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est initialement de 80 mg (administré sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) suivis deux semaines plus tard de 40 mg une semaine sur deux. S'il est nécessaire d'obtenir un effet plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (sous forme de quatre injections de 40 mg le même jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), puis 40 mg une semaine sur deux. Si cette

posologie n'agit pas suffisamment, votre médecin pourra augmenter la fréquence de la dose à 40 mg par semaine ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg

La posologie initiale habituelle est de 40 mg, suivie de 20 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. Si cette dose n'est pas suffisamment efficace, votre médecin pourra augmenter la posologie à 20 mg toutes les semaines.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 40 kg et plus :

La posologie initiale habituelle est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra prescrire une dose initiale de 160 mg (en quatre injections de 40 mg sur un jour ou en deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. Si cette dose n'agit pas suffisamment, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Adultes atteints de rectocolite hémorragique

La posologie initiale habituelle d'Imraldi chez l'adulte atteint de rectocolite hémorragique est de 160 mg (la dose peut être administrée sous forme de quatre injections de 40 mg le même jour ou de deux injections par jour pendant deux jours de suite), suivie de 80 mg (administrée sous la forme de deux injections sur un jour) deux semaines plus tard, puis de 40 mg une semaine sur deux. Si cette posologie n'agit pas suffisamment, votre médecin pourra augmenter la dose à 40 mg par semaine ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de rectocolite hémorragique

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg

La dose initiale habituelle d'Imraldi est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg (administrés en une seule injection de 40 mg) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 40 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus

La dose initiale habituelle d'Imraldi est de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 80 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Adultes atteints d'uvéite non infectieuse

La posologie habituelle chez l'adulte atteint d'uvéite non infectieuse est une dose initiale de 80 mg (administrée sous la forme de deux injections sur un jour), suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Imraldi aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Dans l'uvéite non infectieuse, l'administration de corticostéroïdes ou d'autres médicaments qui influencent le système immunitaire peut être poursuivie au cours du traitement par Imraldi. Imraldi peut aussi être administré seul.

Enfants et adolescents atteints d'uvéite chronique non infectieuse à partir de 2 ans

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant moins de 30 kg

La dose usuelle d'Imraldi est de 20 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin peut également lui prescrire une dose initiale de 40 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle.

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus

La dose usuelle d'Imraldi est de 40 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Votre médecin peut également prescrire une dose initiale de 80 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle.

Mode et voie d'administration

Imraldi est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).
Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 7.

Si vous avez utilisé plus d'Imraldi que vous n'auriez dû :

Si vous avez injecté accidentellement Imraldi plus souvent que vous ne le devez, contactez votre médecin ou pharmacien et expliquez-lui que vous en avez pris plus que la dose requise. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Imraldi :

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Imraldi dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Imraldi :

La décision d'arrêter d'utiliser Imraldi doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart sont légers ou peu importants.

Cependant, certains peuvent être sérieux et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir jusqu'à 4 mois ou plus après la dernière injection d'Imraldi.

Consultez d'urgence un médecin si vous constatez un des effets suivants :

- éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques ;
- gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement à l'effort ou en position allongée ou un gonflement des pieds.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies ou problèmes dentaires, brûlures en urinant ;
- sensation de faiblesse ou de fatigue ;
- toux ;
- fourmillements ;
- engourdissement ;
- vision double ;
- faiblesse des bras ou des jambes ;
- « bouton » ou plaie ouverte qui ne cicatrise pas ;
- et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec l'adalimumab :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- rash ;
- douleurs musculaires.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière) ;
- déshydratation ;
- troubles de l'humeur (y compris dépression) ;
- anxiété ;
- sommeil difficile ;
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement ;
- migraine ;

- symptômes de compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes) ;
- troubles de la vision ;
- inflammation oculaire ;
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux ;
- vertiges (sensations vertigineuses) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- bouffées de chaleur ;
- hématomes (gonflement dur rempli de sang coagulé) ;
- toux ;
- asthme ;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonnement, brûlure gastrique) ;
- reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sècheresse oculaire et de la bouche) ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée avec démangeaisons ;
- ecchymoses ;
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (accumulation de liquide dans le corps qui entraîne le gonflement du tissu affecté) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes ;
- mauvaise cicatrisation.

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

- infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée) ;
- infections neurologiques (y compris méningite virale) ;
- infections oculaires ;
- infections bactériennes ;
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin) ;
- cancer, y compris cancer du système lymphatique (lymphome) et mélanome (un type de cancer de la peau) ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent sous forme d'un état appelé sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements ;
- neuropathie (lésion des nerfs) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que palpitations ;
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un œdème des chevilles ;

- infarctus du myocarde ;
- poche dans la paroi d'une grosse artère, inflammation et caillot dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin ;
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale) ;
- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos ;
- difficulté à avaler ;
- œdème du visage ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose du foie (formation de graisse dans les cellules du foie) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes).
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

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

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques tels qu'inflammation du nerf optique de l'œil et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps ;
- arrêt de la fonction de pompage du cœur ;
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons) ;
- perforation intestinale ;
- hépatite ;
- réactivation du virus de l'hépatite B ;
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps) ;
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau) ;
- syndrome de Stevens-Johnson (les symptômes précoces incluent malaise, fièvre, maux de tête et rash) ;
- œdème du visage avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau) ;
- syndrome type lupus ;
- angioedème (gonglement localisé de la peau),
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaison).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles) :

- lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (cancer hématologique rare souvent mortel) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- Sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau ;
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire) ;
- Prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

Certains effets indésirables observés avec l'adalimumab ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examen sanguins. Ils incluent :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- taux faibles de globules blancs ;
- taux faibles de globules rouges ;
- élévation des taux de lipides dans le sang ;
- élévation des enzymes hépatiques.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- taux élevés de globules blancs ;
- taux faibles de plaquettes ;
- élévation des taux d'acide urique dans le sang ;
- taux anormaux de sodium dans le sang ;
- taux faibles de calcium dans le sang ;
- taux faibles de phosphate dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux élevés de lactate deshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang ;
- taux faible de potassium dans le sang.

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

- taux élevé de bilirubine (test sanguin du foie).

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Imraldi

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

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

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

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

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), une seringue préremplie d'Imraldi peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximale de 31 jours, en la protégeant de la

lumière. Après avoir été retirée du réfrigérateur pour être conservée à température ambiante, la seringue doit être utilisée dans les 31 jours ou jetée, même si elle est remise au réfrigérateur. Vous devez noter la date à laquelle la seringue a été retirée la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle elle doit être jetée.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Imraldi

- La substance active est l'adalimumab.
- Les autres composants sont : phosphate monobasique de sodium monohydraté, phosphate dibasique de sodium heptahydraté, acide succinique, succinate de sodium dibasique, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, mannitol, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Imraldi et contenu de l'emballage extérieur

Imraldi 40 mg, solution injectable en seringue préremplie est présenté sous forme de solution limpide à opalescente et incolore à brun pâle de 0,4 ml.

Imraldi est disponible en boîtes contenant 1, 2, 4 ou 6 seringue(s) préremplie(s) (verre de type I) avec une aiguille en acier inoxydable, un capuchon protecteur d'aiguille rigide, un piston en caoutchouc, une tige de piston, un corps de seringue avec protection de sécurité et une collerette pour l'utilisation par le patient, et avec respectivement 2, 2, 4 ou 6 tampons d'alcool compris dans la boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

Fabricant

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

Luxembourg/Luxemburg

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

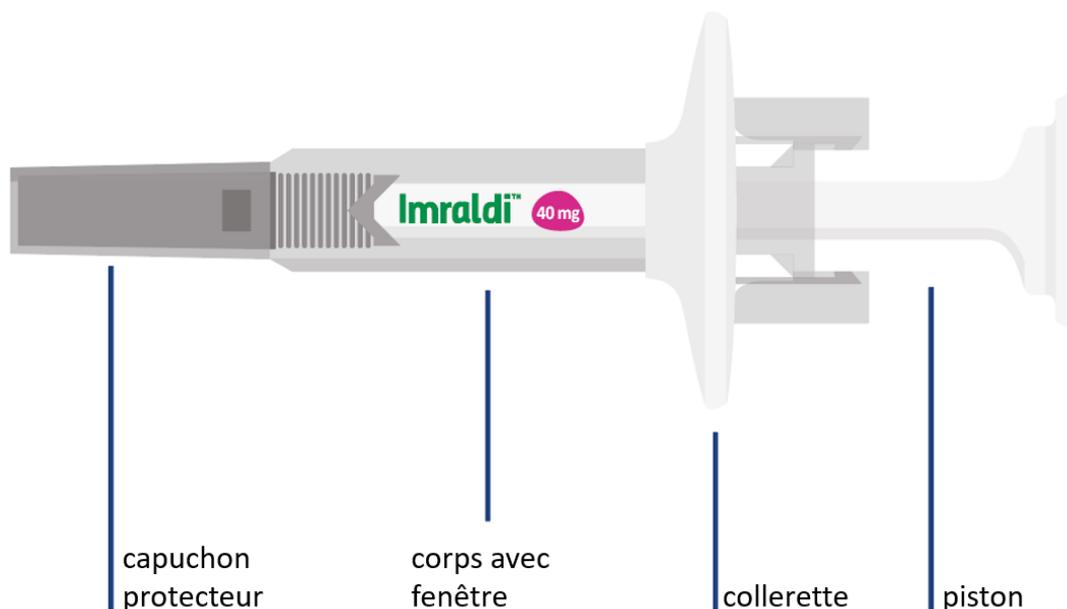
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments .

7. Instructions d'utilisation

Suivez scrupuleusement les instructions suivantes et vous vous familiariserez rapidement avec le procédé.

- Avant de pratiquer l'injection, demandez à votre médecin ou infirmier/ère de vous montrer comment utiliser une seringue préremplie. Votre médecin ou infirmier/ère doit s'assurer que vous utilisez correctement votre seringue.

Votre seringue préremplie à usage unique



Une fois que vous aurez poussé entièrement le piston, l'aiguille se rétractera pour prévenir tout risque de blessure par piqûre.

Utilisation correcte de la seringue préremplie

Conservation de la seringue

- Conservez votre seringue au réfrigérateur, mais ne la congelez pas.
- Conservez votre seringue dans sa boîte, à l'abri de la lumière.
- Conservez la seringue hors de la vue et de la portée des enfants.

Élimination de la seringue

- N'utilisez chaque seringue qu'une seule fois. Ne réutilisez en aucun cas une seringue.
- Jetez votre seringue usagée dans un conteneur prévu à cet effet comme expliqué par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Avertissements

- Si vous faites tomber votre seringue avec le capuchon protecteur ENCORE EN PLACE, vous pouvez tout de même utiliser la seringue.
Si vous faites tomber votre seringue SANS CAPUCHON PROTECTEUR, vous ne devez pas utiliser la seringue. L'aiguille pourrait être sale ou endommagée.
- N'utilisez pas une seringue endommagée.

Soin du site d'injection

- Choisissez une zone adipeuse pour l'injection :
Les zones où la graisse s'accumule, comme le ventre, sont généralement les meilleurs sites d'injection. Ces zones sont faciles à pincer et adaptées à une insertion correcte de l'aiguille.
- Utilisez un site d'injection différent chaque jour :
Lors du choix du site d'injection, préférez une zone qui n'a pas été utilisée récemment pour éviter les douleurs et les contusions.
- Poussez lentement le piston :
Parfois, les injections rapides peuvent être douloureuses. En poussant le piston doucement, votre injection peut être plus confortable.

Comment procéder à l'injection avec la seringue préremplie

1. Rassemblez le matériel nécessaire



Placez votre seringue préremplie et les tampons d'alcool sur une surface propre et sèche.

- N'oubliez pas de vous laver les mains !
- Ne retirez pas encore le capuchon !

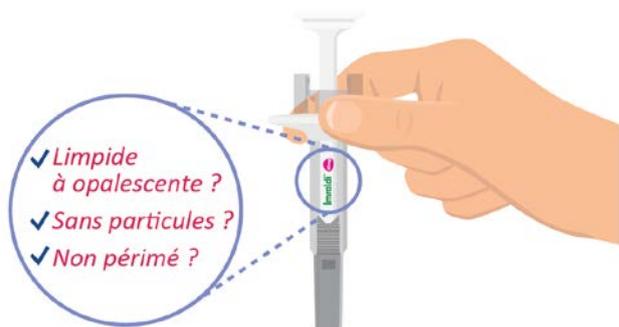
2. Attendez 15 à 30 minutes



Attendez 15 à 30 minutes que votre seringue ait atteint la température ambiante, ce qui aide à réduire la douleur pendant l'injection.

- Ne retirez pas encore le capuchon !

3. Vérifiez le médicament & la date d'expiration

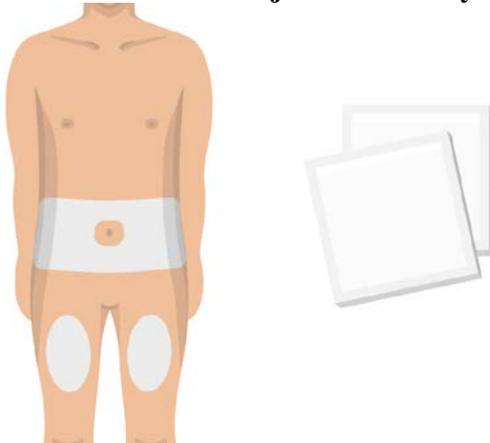


Assurez-vous toujours que le médicament est limpide à opalescent et incolore à brun pâle, sans particules, et qu'il n'est pas périmé. Si votre médicament n'est pas limpide à opalescent et incolore à brun pâle, présente des particules ou est périmé, ne l'utilisez pas.

Il est possible que vous constatiez la présence d'une ou plusieurs bulles d'air, ce n'est pas grave. Il n'y a pas de raison de l'enlever.

- Ne retirez pas encore le capuchon !

4. Choisissez le site d'injection & nettoyez la peau

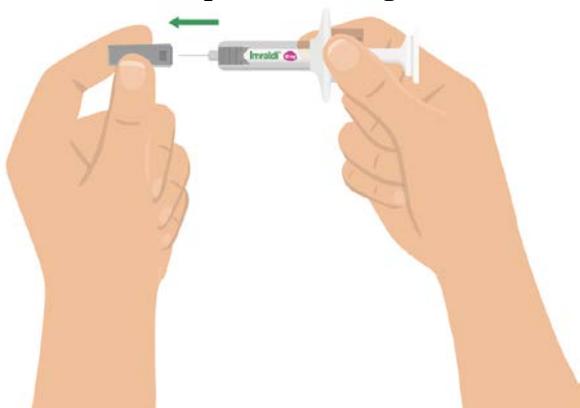


Choisissez un site d'injection sur votre corps. Le ventre (sauf la région autour du nombril) ou les cuisses sont des zones particulièrement appropriées.

Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool. Ne touchez plus à la zone avant l'injection.

- Évitez de pratiquer l'injection sur une peau douloureuse, abîmée, balafmée, squameuse ou rouge.

5. Retirez le capuchon de l'aiguille

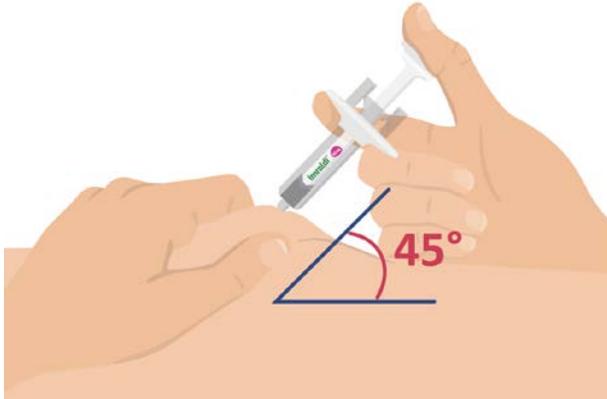


Retirez prudemment le capuchon de l'aiguille.

Il est normal de voir quelques gouttes de liquide sortir de l'aiguille.

Si vous enlevez le capuchon de l'aiguille alors que vous n'êtes pas encore prêt pour l'injection, **ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille**. Vous risqueriez de plier ou d'abîmer l'aiguille ou encore de vous piquer accidentellement et de gaspiller du médicament.

6. Pincez la peau & introduisez l'aiguille



Pincez doucement votre peau et introduisez toute l'aiguille sous un angle d'environ 45 degrés.

7. Poussez le piston jusqu'au bout



Maintenez la seringue bien stable et poussez le piston jusqu'au bout. Ensuite, soulevez le pouce pour laisser l'aiguille se rétracter dans le corps de la seringue.

8. Retirez la seringue & éliminez-la

Vous avez bien reçu votre dose si...

- ✓ *l'aiguille s'est rétractée*
- ✓ *le piston a été entièrement enfoncé*
- ✓ *le médicament n'a pas coulé (une petite goutte est acceptée)*



Retirez la seringue de votre peau.

Après avoir injecté la dose d'Imraldi, vérifiez que l'aiguille s'est bien rétractée et jetez tout de suite la seringue usagée dans un conteneur prévu à cet effet comme indiqué par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

- Vous n'êtes pas sûr d'avoir reçu la dose ? Contactez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Notice : information du patient

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli adalimumab

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une carte de surveillance du patient qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Imraldi et pendant le traitement. Conservez cette carte avec vous durant votre traitement et pendant 4 mois après votre dernière injection d'Imraldi (ou celle de votre enfant).
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'Imraldi et dans quels cas est-il utilisé

Imraldi contient de l'adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (de défense) de votre corps.

Imraldi est destiné au traitement des maladies suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde,
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire,
- arthrite liée à l'enthésite,
- spondylarthrite ankylosante,
- spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante,
- rhumatisme psoriasique,
- psoriasis,
- hidrosadénite suppurée,
- maladie de Crohn,
- rectocolite hémorragique et
- uvéite non infectieuse.

Le principe actif, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à une cible spécifique.

La cible de l'adalimumab est une protéine appelée facteur de nécrose tumorale (TNF α) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires indiquées précédemment. En se liant au TNF α , Imraldi réduit le processus inflammatoire dans ces maladies.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Imraldi est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, on pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Imraldi peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Imraldi peut ralentir les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Imraldi est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Imraldi peut être donné seul.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite sont des maladies inflammatoires articulaires qui se manifestent généralement pour la première fois durant l'enfance.

Imraldi est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans et l'arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans. On pourra d'abord prescrire d'autres traitements de fond tel que du méthotrexate. Si ces traitements n'agissent pas suffisamment, on prescrira Imraldi aux patients pour traiter leur arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou leur arthrite liée à l'enthésite.

Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Imraldi est utilisé pour traiter la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante chez l'adulte. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations associée au psoriasis.

Imraldi est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Imraldi peut ralentir les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau inflammatoire qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux. On pense que le psoriasis est causé par un dérèglement du système immunitaire de l'organisme qui entraîne une augmentation de la production de cellules cutanées.

Imraldi est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Imraldi est également utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents pesant

30 kg ou plus pour lesquels un traitement topique et les photothérapies n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

Hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent

L'hidrosadénite suppurée (également appelée maladie de Verneuil) est une maladie inflammatoire à long terme de la peau souvent douloureuse. Les symptômes peuvent inclure des nodules sensibles (bosses) et des abcès (furoncles) avec éventuellement écoulement de pus. Elle touche le plus souvent des zones spécifiques de la peau, telles que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aîne, et les fesses. Des cicatrices en relief peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Imraldi est utilisé pour traiter l'hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Imraldi peut réduire le nombre de nodules et d'abcès que vous avez, et la douleur souvent associée à la maladie. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi.

Maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire des intestins.

Imraldi est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie de Crohn.

Rectocolite hémorragique chez l'adulte et l'enfant

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin.

Imraldi est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'adulte et les enfants âgés de 6 à 17 ans. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on vous prescrira peut-être d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments n'agissent pas suffisamment, on vous prescrira Imraldi afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil.

Imraldi est utilisé pour traiter

- les adultes atteints d'uvéite non infectieuse présentant une inflammation de la partie arrière de l'œil ;
- les enfants à partir de 2 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Imraldi agit en réduisant cette inflammation.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Imraldi

N'utilisez jamais Imraldi

- Si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une infection sévère, y compris une tuberculose (voir « Avertissements et précautions»). Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.

- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Imraldi.

Réaction allergique

- Si vous présentez des **réactions allergiques** avec des symptômes tels qu'oppression dans la poitrine, respiration sifflante, sensations vertigineuses, gonflement ou éruption cutanée, arrêtez les injections d'Imraldi et contactez votre médecin immédiatement car dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

Infection

- Si vous avez une **infection**, y compris une infection de longue durée ou localisée (par exemple, ulcère de jambe), consultez votre médecin avant de commencer Imraldi. En cas de doute, contactez votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Imraldi. Ce risque peut augmenter si votre fonction pulmonaire est réduite. Ces infections peuvent être graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries, autres infections opportunistes (infections inhabituelles associées à un système immunitaire affaibli) et septicémie (infection du sang). Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes dentaires. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Imraldi.

Tuberculose

- Comme des cas de **tuberculose** ont été rapportés chez des patients traités par Imraldi, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter le traitement par Imraldi. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et les examens de dépistage (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur votre carte de surveillance. Il est très important de dire à votre médecin si vous avez déjà contracté la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez reçu un traitement préventif de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

Voyage/infection récurrente

- Informez votre médecin si vous avez habité ou voyagé dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont endémiques.
- Informez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.

Virus de l'hépatite B

- Informez votre médecin si vous êtes porteur du **virus de l'hépatite B (VHB)**, si vous avez une infection active par le virus de l'hépatite B ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Votre médecin devra effectuer un dépistage du VHB. Imraldi peut réactiver l'infection par le VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans de rares cas,

particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.

Patients de plus de 65 ans

- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Imraldi. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traités par Imraldi. Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

Intervention chirurgicale ou dentaire

- Si vous devez subir une **intervention chirurgicale ou dentaire**, informez votre médecin que vous êtes traité par Imraldi. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Imraldi.

Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une **maladie démyélinisante** (une maladie qui affecte la couche isolante autour des nerfs, telle que la sclérose en plaques), votre médecin évaluera si vous devez recevoir ou continuer de recevoir Imraldi. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes tels que des modifications de votre vision, ou une faiblesse dans les bras ou les jambes, ou un engourdissement ou des fourmillements dans une partie de votre corps.

Vaccins

- Certains **vaccins** contiennent des formes vivantes, mais affaiblies de bactéries ou virus provoquant des maladies, et ces vaccins ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Imraldi. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Chez les enfants, il est recommandé si possible, que toutes les vaccinations prévues pour leur âge soient pratiquées avant le début du traitement par Imraldi. Si vous recevez Imraldi alors que vous êtes enceinte, votre enfant peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ 5 mois après la dernière dose reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de votre enfant et aux autres professionnels de santé que vous avez eu Imraldi pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

Insuffisance cardiaque

- Si vous avez une **insuffisance cardiaque légère** et que vous êtes traité par Imraldi, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin déterminera si vous pouvez recevoir Imraldi.

Fièvre, contusions, saignements ou pâleur

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines pour lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si vous avez une **fièvre** qui ne disparaît pas, si vous avez des **contusions** ou **saignez** très facilement, si vous présentez une **pâleur**, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.

Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de **cancers** chez des enfants et des adultes traités par Imraldi ou par d'autres anti-TNF α . Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse). Si vous prenez Imraldi, le risque d'avoir un **lymphome**, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme spécifique et sévère de lymphome a été observée chez des patients prenant Imraldi. Certains de ces patients étaient également traités par un médicament appelé l'azathioprine ou la mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Imraldi.
- De plus, des cas de **cancers de la peau non-mélanomes** ont été observés chez des patients prenant Imraldi. Si de nouvelles zones de peau lésée apparaissent pendant ou après le traitement ou si des marques ou zones lésées pré-existantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Des cas de **cancers autres que des lymphomes** ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF α . Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF α est adapté pour vous.

Syndrome type lupus

- Dans de rares cas, le traitement par Imraldi peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant, inexpliqué, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

Enfants et adolescents

- Ne donnez pas Imraldi aux enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avant l'âge de 2 ans.
- N'utilisez pas le stylo prérempli de 40 mg si les doses recommandées ne sont pas de 40 mg.

Autres médicaments et Imraldi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Imraldi peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticostéroïdes ou médicaments de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Vous ne devriez pas prendre Imraldi en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept en raison du risque accru d'infection grave. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

Grossesse et allaitement

- Vous devez envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après la dernière injection d'Imraldi
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Imraldi doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu l'adalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu l'adalimumab pendant la grossesse.

- Imraldi peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si vous recevez Imraldi pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection.
- Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez reçu Imraldi pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins (pour plus d'informations concernant les vaccins, voir rubrique « Avertissements et précautions »).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Imraldi peut avoir un effet mineur sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (vertiges) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Imraldi.

Imraldi contient du sodium

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

3. Comment utiliser Imraldi

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

Adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La seringue préremplie et le stylo prérempli d'Imraldi sont uniquement disponibles avec un dosage de 40 mg. La seringue préremplie et le stylo prérempli d'Imraldi ne peuvent donc pas être administrés à des patients pédiatriques nécessitant moins que la dose complète de 40 mg. D'autres présentations sont disponibles et doivent être utilisées lorsqu'un dosage alternatif est requis.

Imraldi est injecté sous la peau (voie sous-cutanée). La dose usuelle pour les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde, une spondylarthrite ankylosante, une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab, toutes les deux semaines en dose unique.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Imraldi. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Imraldi peut être donné seul.

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Imraldi, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 10 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est de 40 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite liée à l'enthésite

Enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants, adolescents et adultes à partir de 6 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est de 40 mg une semaine sur deux.

Adultes atteints de psoriasis

La posologie habituelle chez l'adulte atteint de psoriasis est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Imraldi pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin. Si cette dose n'est pas suffisamment efficace, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de psoriasis en plaques

Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 20 mg suivie d'une dose de 20 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 40 mg, suivie d'une dose de 40 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Adultes atteints d'hidrosadénite suppurée

La posologie habituelle dans l'hidrosadénite suppurée est une dose initiale de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg le même jour) deux semaines après. Après deux semaines supplémentaires, le traitement doit être poursuivi à raison d'une posologie de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines, suivant la prescription de votre médecin. Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Adolescents atteints d'hidrosadénite suppurée de 12 à 17 ans et, pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Imraldi est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine suivante. Si vous présentez une réponse insuffisante à Imraldi 40 mg toutes les deux semaines, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Adultes atteints de la maladie de Crohn

Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est initialement de 80 mg (administré sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) suivis deux semaines plus tard de 40 mg une semaine sur deux. S'il est nécessaire d'obtenir un effet plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (sous forme de quatre injections de 40 mg le même jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), puis 40 mg une semaine sur deux.

Si cette posologie n'agit pas suffisamment, votre médecin pourra augmenter la fréquence de la dose à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg

La posologie initiale habituelle est de 40 mg, suivie de 20 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. Si cette dose n'est pas suffisamment efficace, votre médecin pourra augmenter la posologie à 20 mg toutes les semaines.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant 40 kg et plus:

La posologie initiale habituelle est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra prescrire une dose initiale de 160 mg (en quatre injections de 40 mg le même jour ou en deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. Si cette dose n'agit pas suffisamment, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Adultes atteints de rectocolite hémorragique

La posologie initiale habituelle d'Imraldi chez l'adulte atteint de rectocolite hémorragique est de 160 mg (la dose peut être administrée sous forme de quatre injections de 40 mg le même jour ou de deux injections par jour pendant deux jours de suite), suivie de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard, puis de 40 mg une semaine sur deux. Si cette posologie n'agit pas suffisamment, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg par semaine ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de rectocolite hémorragique

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg

La dose initiale habituelle d'Imraldi est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg (administrés en une seule injection de 40 mg) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 40 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus

La dose initiale habituelle d'Imraldi est de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 80 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Adultes atteints d'uvéite non infectieuse

La posologie habituelle chez l'adulte atteint d'uvéite non infectieuse est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections sur un jour), suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Imraldi aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Dans l'uvéite non infectieuse, l'administration de corticostéroïdes ou d'autres médicaments qui influencent le système immunitaire peut être poursuivie au cours du traitement par Imraldi. Imraldi peut aussi être administré seul.

Enfants et adolescents atteints d'uvéite chronique non infectieuse à partir de 2 ans

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant moins de 30 kg

La dose usuelle d'Imraldi est de 20 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin de votre enfant peut également lui prescrire une dose initiale de 40 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle.

Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus

La dose usuelle d'Imraldi est de 40 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Votre médecin peut également prescrire une dose initiale de 80 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle.

Mode et voie d'administration

Imraldi est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).
Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 7.

Si vous avez utilisé plus d'Imraldi que vous n'auriez dû :

Si vous avez injecté accidentellement Imraldi plus souvent que vous ne le devez, contactez votre médecin ou pharmacien et expliquez-lui que vous en avez pris plus que la dose requise. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Imraldi :

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Imraldi dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Imraldi :

La décision d'arrêter d'utiliser Imraldi doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart sont légers ou peu importants.

Cependant, certains peuvent être sérieux et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir jusqu'à 4 mois ou plus après la dernière injection d'Imraldi.

Consultez d'urgence un médecin si vous constatez un des effets suivants :

- éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques ;
- gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement à l'effort ou en position allongée ou un gonflement des pieds.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies ou problèmes dentaires, brûlures en urinant ;
- sensation de faiblesse ou de fatigue ;
- toux ;
- fourmillements ;
- engourdissement ;
- vision double ;
- faiblesse des bras ou des jambes ;
- « bouton » ou une plaie ouverte qui ne cicatrise pas ;
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec l'adalimumab :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- rash ;
- douleurs musculaires.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière) ;
- déshydratation ;
- troubles de l'humeur (y compris dépression) ;
- anxiété ;
- sommeil difficile ;
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement ;
- migraine ;

- symptômes de compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes) ;
- troubles de la vision ;
- inflammation oculaire ;
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux ;
- vertiges (sensations vertigineuses) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- bouffées de chaleur ;
- hématomes (gonflement dur rempli de sang coagulé) ;
- toux ;
- asthme ;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonnement, brûlure gastrique) ;
- reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sècheresse oculaire et de la bouche) ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée avec démangeaisons ;
- ecchymoses ;
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (accumulation de liquide dans le corps qui entraîne le gonflement du tissu affecté) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes ;
- mauvaise cicatrisation.

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

- infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée) ;
- infections neurologiques (y compris méningite virale) ;
- infections oculaires ;
- infections bactériennes ;
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin) ;
- cancer, y compris cancer du système lymphatique (lymphome) et mélanome (un type de cancer de la peau) ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent sous forme d'un état appelé sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements ;
- neuropathie (lésion des nerfs) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que palpitations ;
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un œdème des chevilles ;

- infarctus du myocarde ;
- poche dans la paroi d'une grosse artère, inflammation et caillot dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin ;
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale) ;
- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos ;
- difficulté à avaler ;
- œdème du visage ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose du foie (formation de graisse dans les cellules du foie) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes).
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

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

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques tels qu'inflammation du nerf optique de l'œil et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps ;
- arrêt de la fonction de pompage du cœur ;
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons) ;
- perforation intestinale ;
- hépatite ;
- réactivation du virus de l'hépatite B ;
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps) ;
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau) ;
- syndrome de Stevens-Johnson (les symptômes précoces incluent malaise, fièvre, maux de tête et rash) ;
- œdème du visage avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau) ;
- syndrome type lupus ;
- angioedème (gonflement localisée de la peau) ;
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaison).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles) :

- lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (cancer hématologique rare souvent mortel) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- Sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau ;
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire) ;
- Prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

Certains effets indésirables observés avec l'adalimumab ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examens sanguins. Ils incluent :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- taux faibles de globules blancs ;
- taux faibles de globules rouges ;
- élévation des taux de lipides dans le sang ;
- élévation des enzymes hépatiques.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- taux élevés de globules blancs ;
- taux faibles de plaquettes ;
- élévation des taux d'acide urique dans le sang ;
- taux anormaux de sodium dans le sang ;
- taux faibles de calcium dans le sang ;
- taux faibles de phosphate dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux élevés de lactate deshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang ;
- taux faible de potassium dans le sang.

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

- taux élevé de bilirubine (test sanguin du foie).

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Imraldi

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

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

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

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

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), un stylo prérempli d'Imraldi peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximale de 31 jours, en le protégeant de la

lumière. Après avoir été retiré du réfrigérateur pour être conservé à température ambiante, le stylo doit être utilisé dans les 31 jours ou jeté, même s'il est remis au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle le stylo a été retiré la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle il doit être jeté.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Imraldi

- La substance active est l'adalimumab.
- Les autres composants sont : phosphate monobasique de sodium monohydraté, phosphate dibasique de sodium heptahydraté, acide succinique, succinate de sodium dibasique, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, mannitol, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Imraldi et contenu de l'emballage extérieur

Imraldi 40 mg, solution injectable en stylo prérempli est présenté sous forme de solution limpide à opalescente et incolore à brun pâle de 0,4 ml.

Imraldi est disponible en boîtes contenant 1, 2, 4 ou 6 stylo(s) prérempli(s) contenant une seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille en acier inoxydable, un capuchon protecteur d'aiguille rigide, un piston en caoutchouc pour l'utilisation par le patient, et avec respectivement 2, 2, 4 ou 6 tampons d'alcool compris dans la boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

Fabricant

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

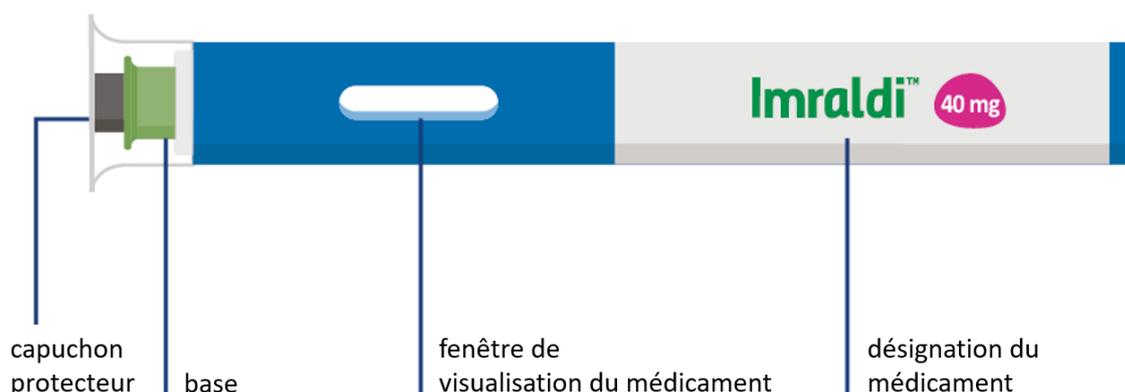
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instructions d'utilisation

Suivez scrupuleusement les instructions suivantes et vous vous familiariserez rapidement avec le procédé.

- Avant de pratiquer l'injection, demandez à votre médecin ou infirmier/ère de vous montrer comment utiliser un stylo prérempli. Votre médecin ou infirmier/ère doit s'assurer que vous utilisez correctement votre stylo.

Votre stylo prérempli à usage unique



Il n'y a pas de bouton sur votre stylo prérempli.

L'aiguille est cachée sous la base verte. Lorsque vous appuyez fermement le stylo prérempli contre votre peau, l'injection se déclenche automatiquement.

Utilisation correcte du stylo prérempli

Conservation du stylo

- Conservez votre stylo au réfrigérateur, mais ne le congélez pas.
- Conservez votre stylo dans sa boîte, à l'abri de la lumière.
- Conservez le stylo hors de la vue et de la portée des enfants.

Élimination du stylo

- N'utilisez chaque stylo qu'une seule fois. Ne réutilisez en aucun cas un stylo.
- Jetez votre stylo usagé dans un conteneur prévu à cet effet comme expliqué par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Avertissements

- Si vous faites tomber votre stylo avec le capuchon protecteur **ENCORE EN PLACE**, vous pouvez tout de même utiliser le stylo.
Si vous faites tomber votre stylo **SANS CAPUCHON PROTECTEUR**, vous ne devez pas utiliser le stylo. L'aiguille pourrait être sale ou endommagée.
- N'utilisez pas un stylo endommagé.

Soin du site d'injection

- Choisissez une zone adipeuse pour l'injection :
Les zones où la graisse s'accumule, comme le ventre, sont généralement les meilleurs sites d'injection. Ces zones adipeuses sont adaptées à une insertion correcte de l'aiguille.
- Utilisez un site d'injection différent chaque jour :
Lors du choix du site d'injection, préférez une zone qui n'a pas été utilisée récemment pour éviter les douleurs et les contusions.

Comment procéder à l'injection avec le stylo prérempli

1. Rassemblez le matériel nécessaire



Placez votre stylo prérempli et les tampons d'alcool sur une surface propre et sèche.

- N'oubliez pas de vous laver les mains !
- Ne retirez pas encore le capuchon !

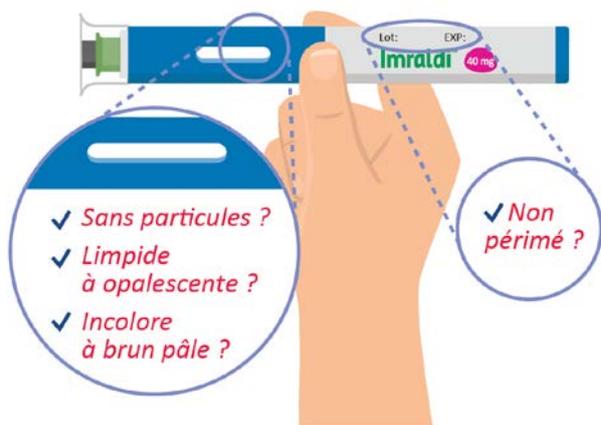
2. Attendez 15 à 30 minutes



Attendez 15 à 30 minutes que votre stylo ait atteint la température ambiante, ce qui aide à réduire la douleur pendant l'injection.

- Ne retirez pas encore le capuchon !

3. Vérifiez le médicament & la date d'expiration

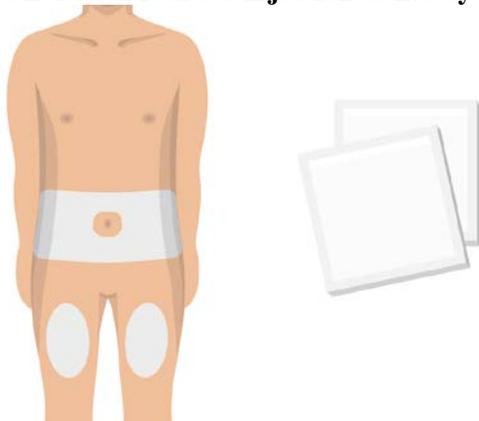


Assurez-vous toujours que le médicament est limpide à opalescent et incolore à brun pâle, sans particules, et qu'il n'est pas périmé. Si votre médicament n'est pas limpide à opalescent et incolore à brun pâle, présente des particules ou est périmé, ne l'utilisez pas.

Il est possible que vous constatiez la présence d'une ou plusieurs bulles d'air, ce n'est pas grave. Il n'y a pas de raison de l'enlever.

- Ne retirez pas encore le capuchon !

4. Choisissez le site d'injection & nettoyez la peau

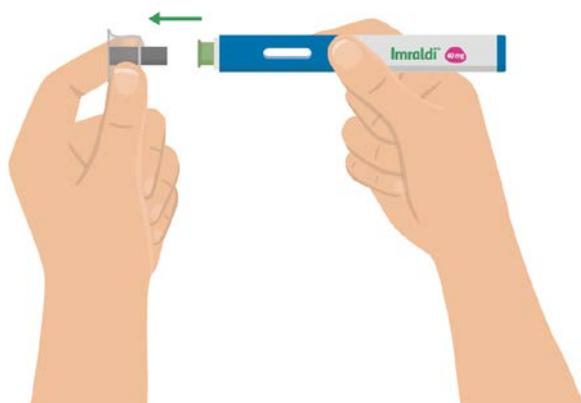


Choisissez un site d'injection sur votre corps. Le ventre (sauf la région autour du nombril) ou les cuisses sont des zones particulièrement appropriées.

Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool. Ne touchez plus à la zone avant l'injection.

- Évitez de pratiquer l'injection sur une peau douloureuse, abîmée, balafmée, squameuse ou rouge.

5. Retirez le capuchon transparent de l'aiguille

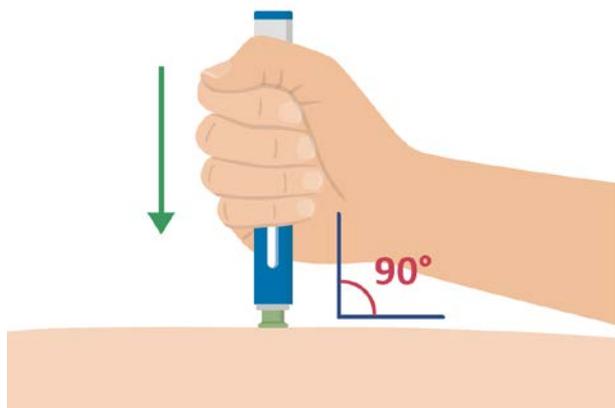


Retirez prudemment le capuchon transparent avec l'élément central en métal du stylo.

Il est normal de voir quelques gouttes de liquide sortir de l'aiguille.

Si vous enlevez le capuchon de l'aiguille alors que vous n'êtes pas encore prêt pour l'injection, **ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille**. Vous risqueriez de plier ou d'abîmer l'aiguille ou encore de vous piquer accidentellement et de gaspiller du médicament.

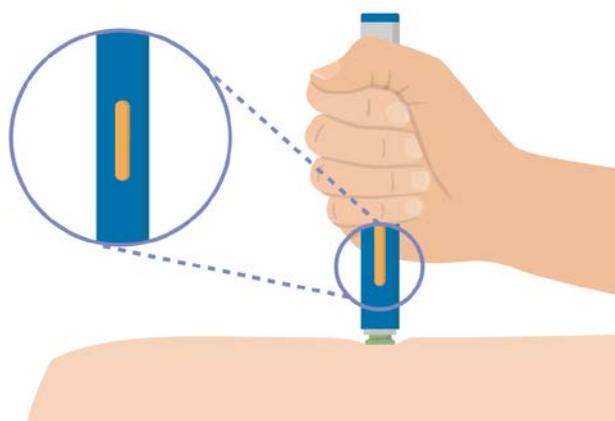
6. Appliquez la base verte, poussez et maintenez en position



Appliquez la base verte à plat contre votre peau (90 degrés) et poussez fermement le stylo contre votre peau pour déclencher l'injection.

- Lorsque vous poussez le stylo contre la peau, l'injection se déclenche. Vous entendez un 1^{er} clic.

7. Maintenez le stylo appuyé



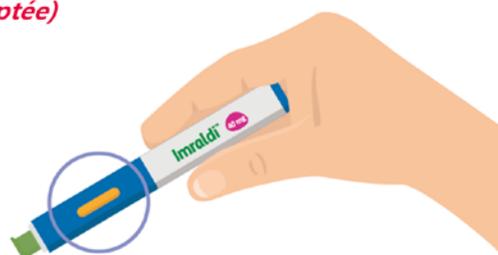
Maintenez le stylo contre votre peau jusqu'à ce que l'indicateur jaune remplisse la fenêtre de visualisation et arrête de se déplacer.

- Au bout de quelques secondes, vous entendez un 2^e clic.

8. Vérifiez la bonne administration & jetez le stylo

Vous avez bien reçu votre dose si...

- ✓ *"toute" la fenêtre est jaune*
- ✓ *le médicament n'a pas coulé (une petite goutte est acceptée)*



Après avoir injecté la dose d'Imraldi, vérifiez que toute la fenêtre de visualisation est jaune. Jetez le stylo usagé dans un conteneur prévu à cet effet comme indiqué par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

- Vous n'êtes pas sûr d'avoir reçu la dose ? Contactez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.