ANNEXE I RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Humira 40 mg/0,8 ml, solution injectable pour usage pédiatrique.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable limpide.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Humira 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.

Humira 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). Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Humira 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

Humira 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.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par Humira doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Humira est indiqué. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Humira.

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

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire de 2 à 12 ans

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 20 mg d'adalimumab (pour les patients de 2 à 4 ans) et jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab (pour les patients de 4 à 12 ans) administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient (tableau 1).

Tableau 1. Posologie d'Humira en millilitres (ml) en fonction de la taille et du poids du patient pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite

Taille		Poids corporel total (kg)											
(cm)	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2	0,3	0,3	0,3									
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4							
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5					
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180					0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

^{*} La dose unique maximale est de 40 mg (0,8 ml)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 13 ans

Pour les patients à partir de 13 ans, une dose de 40 mg est administrée toutes les 2 semaines, quelle que soit la surface corporelle.

Les données disponibles laissent supposer que 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 d'Humira chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Arthrite liée à l'enthésite

La posologie recommandée d'Humira pour les patients à partir de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient (tableau 1).

Humira 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'Humira est de 0,8 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg par dose) administrée en injection sous-cutanée toutes les semaines pour les deux premières doses, puis toutes les deux semaines.

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 Humira est indiqué, les recommandations mentionnées ci-dessus pour la posologie et la durée de traitement doivent être suivies.

La sécurité d'Humira 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 d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Le volume d'injection est déterminé en fonction du poids du patient (Tableau 2).

Tableau 2 : Posologie d'Humira en millilitres (mL) en fonction du poids des patients atteints de psoriasis pédiatrique

Poids (kg)	Dose dans le psoriasis pédiatrique
13 – 16	0,2 mL (10 mg)
17 - 22	0,3 mL (15 mg)
23 – 28	0,4 mL (20 mg)
29 – 34	0,5 mL (25 mg)
35 – 40	0,6 mL (30 mg)
41 – 46	0,7 mL (35 mg)
47+	0,8 mL (40 mg)

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Enfants et adolescents de poids < 40 kg atteints de maladie de Crohn:

Chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 40 mg à la semaine 0, suivi de 20 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 80 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 2 injections par jour), 40 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'évènements indésirables peut être plus élevé pendant cette phase d'induction.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 20 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 20 mg d'Humira toutes les semaines.

Enfants et adolescents de poids $\geq 40 \text{ kg}$ atteints de maladie de Crohn:

Chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 80 mg à la semaine 0, suivi 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 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'évènements indésirables peut être 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. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira toutes les 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 d'Humira chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

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

Mode d'administration

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

Un stylo 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 au principe actif 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

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque 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 Humira. 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 Humira 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 histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Humira doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement (voir autres infections opportunistes).

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Humira 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'Humira 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 Humira 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 Humira.

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 Humira. Des cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire (c'est-à-dire disséminée) ont été rapportés.

Avant l'instauration du traitement par Humira, 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 fauxnégatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.

En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement par Humira 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 Humira.

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

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 Humira.

Autres infections opportunistes:

Des infections opportunistes, incluant des infections fongiques invasives, ont été observées chez des patients traités par Humira. 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'Humira. 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 Humira 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 Humira. 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 Humira, 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, Humira doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Evénements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont Humira, 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 Humira les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente.

Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves associées à Humira ont rarement été rapportées et des réactions allergiques non graves imputables à Humira ont été peu fréquentes. Des casde réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportées, après administration d'Humira. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Humira 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 Humira, 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 Humira 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 Humira doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Humira 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 Humira 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 Humira (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 Humira. 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 pancytopénie 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 Humira. 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 Humira. L'arrêt du traitement par Humira 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 Humira.

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 Humira.

Les patients sous Humira peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants. L'administration de vaccins vivants 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 Humira. Humira doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Humira est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Humira 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 Humira peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par Humira 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 Humira et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Humira 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'étanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'étanercept seul. En raison de la nature des effets indésirables observés avec le traitement par l'association étanercept 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 Humira est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par Humira 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 d'Humira 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 qu'Humira n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses.

Sujets âgés

La fréquence des infections graves chez les sujets traités par Humira âgés de plus de 65 ans (3,5 %) 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.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Humira a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique prenant Humira en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque Humira était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration d'Humira 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'Humira et d'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond biologiques ou d'anti-TNF α »).

L'association d'Humira et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique $4.4 \, \text{\tiny def}$ Administration simultanée de traitements de fond biologiques ou d'anti-TNF α »).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Pour Humira, il existe des données limitées sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

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

En raison de son effet inhibiteur sur le $TNF\alpha$, l'adalimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. L'administration d'adalimumab n'est pas recommandée pendant la grossesse.

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 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

On ignore si l'adalimumab est excrété dans le lait maternel ou s'il passe dans la circulation systémique après son administration.

Cependant, comme les immunoglobulines humaines passent dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins cinq mois après la dernière administration d'Humira.

Fertilité

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

Femmes en âge de procréer, contraception chez l'homme et la femme

Il est fortement recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Humira et de la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Humira.

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

Humira 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'Humira (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Humira a été étudié chez 8 308 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 (d'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 et de psoriasis. Les études contrôlées pivots portaient sur 5 420 patients ayant reçu Humira et 3 185 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 6,0 % chez les patients traités par Humira et de 5,7 % chez les patients du groupe contrôle.

Résumé du profil de tolérance

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 Humira. Les antagonistes du TNF, tels qu' Humira affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'Humira.

Des effets hématologiques, neurologiques et autoimmuns sévères ont également été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopénie, 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

Effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent

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 (très fréquent $\geq 1/10$); fréquent $\geq 1/100$ à < 1/10); peu fréquent $\geq 1/100$ 0 à < 1/100; rare $\geq 1/1000$ 0 à < 1/1000 et indéterminée – ne peut être estimée sur la base des données disponibles) dans le tableau 3 ci-dessous. 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 3 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⁾ .
	Indéterminé	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ¹⁾ . Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) ¹⁾

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
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.
immunitaire*		Allergies (y compris allergie saisonnière).
	Peu fréquent	Sarcoïdose ¹⁾ .
		Vascularite
	Rare	Anaphylaxie.
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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	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. Epanchement pleural ¹⁾ .
	Rare	Fibrose pulmonaire ¹⁾ .
Affections gastro- intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales. Nausées et vomissements.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-oesophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren.
	Peu fréquent	Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage.
	Rare	Perforation intestinale ¹⁾ .
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Elévation des enzymes hépatiques.
1	Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie.
	Rare	Hépatite. Réactivation d'hépatite B ¹⁾ . Hépatite auto-immune ¹⁾ .
	Indéterminé	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	Erythème polymorphe ¹⁾ . Syndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ . Angioedème ¹⁾ . Vascularite cutanée ¹⁾ .
	Indéterminé	Aggravation des symptômes de dermatomyosite ¹⁾
Affections musculo- squelettiques et	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques.
systémiques	Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	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. 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.
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.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions au point d'injection

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, 13,5 % des patients traités par Humira ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 7,6 % des patients recevant le placebo ou le comparateur actif. Les réactions au point d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament.

^{**} y compris les études d'extension en ouvert.

1) comprenant les données des notifications spontanées

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 Humira et de 1,44 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en nasopharyngites, infections de l'appareil respiratoire supérieur et infections des voies urinaires. La plupart des patients ont continué Humira après la guérison de l'infection.

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

Dans les études contrôlées et en ouvert avec Humira menés 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. histoplasmose disséminée ou histoplasmose 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 patient-années lors des études avec Humira 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 258,9 patient-années lors d'une étude avec Humira dans la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80 patient-années lors d'une étude avec Humira dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec Humira 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 et de rectocolite hémorragique, un taux (intervalle de confiance 95 %) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 6,0 (3,7 - 9,8) pour 1 000 patient-années parmi les 4 622 patients traités par Humira, a été observé versus un taux de 5,1 (2,4 – 10,7) pour 1 000 patient-années parmi les 2 828 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 5,1 mois pour les patients traités par Humira et de 4,0 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95 %) de cancers de la peau non mélanomes était de 9.7 (6.6 – 14.3) pour 1 000 patient-années pour les patients traités par Humira et de 5,1 (2,4 – 10,7) 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 2,6 (1,2-5,5) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par Humira et 0,7 (0,1-5,2) 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 - 3,0) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par Humira et 1,5 (0,4 - 5,8) 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 3,4 ans incluant 5 727 patients et plus de 24 568 patient-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 8,8 pour 1 000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 10,3 pour 1 000 patient-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,4 pour 1 000 patient-années.

En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers est approximativement de 2,7 pour 1 000 patient-années de traitement. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,3 pour 1 000 patient-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 Humira et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3 441 traités par Humira 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. Auc un patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux.

Evénements hépato-biliaires

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III d'Humira 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'ALT \geq 3 x N sont survenues chez 0,9% des patients traités par Humira et chez 0,9% des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique de phase III d'Humira chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn, qui a évalué l'efficacité et leprofil 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'ALT ≥ 3 x N sont survenues chez 2,6 % des patients, tous étaient traités en association avec des immunosuppresseurs au début de l'étude.

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III dans le psoriasis en plaques avec une période de contrôle de 12 à 24 semaines, des élévations d'ALT ≥ 3 x N sont survenues chez 1,8 % des patients traités par Humira et chez 1,8 % des patients du groupe contrôle.

Il n'a pas été observé d'élévations de l'ALT ≥ 3 x N dans l'étude de phase III d'Humira chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALT 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 rapportées 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 Humira et azathioprine/6-mercaptopurine comparativement à Humira 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

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 CI₅₀ de 0,1-0,2 nM).

Effets pharmacodynamiques

Après traitement par Humira 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 d'Humira 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 Humira 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 et de rectocolite hémorragique après traitement par Humira. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une réduction du nombre des 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 clinique

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)

La tolérance et l'efficacité d'Humira 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 d'Humira 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 de l'étude. Les patients sont restés sous doses stables d'AINS et/ou de prednisone (≤ 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'Humira, jusqu'à un maximum de 40 mg, toutes les deux semaines pendant 16 semaines. Le tableau 4 présente la distribution des patients par âge et doses minimales, médianes et maximales reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert.

Tableau 4
Distribution des patients par âge et doses d'adalimumab reçues pendant la phase de préinclusion en ouvert

Groupe d'âge	Nombre de patients au début de	Dose minimale, médiane et
	l'étude n (%)	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 Humira 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 5 Réponses ACR 30 Pédiatrique dans l'étude de l'AJI

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

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

Chez les sujets qui avaient répondu en semaine 16 (n = 144), les réponses ACR pédiatriques 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 Humira 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 Humira plus MTX qu'avec Humira en monothérapie. En tenant compte de ces résultats, Humira 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 d'Humira 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 Humira 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 concomittant par MTX, une plus faible proportion avait des corticoïdes ou des AINS.

A la semaine 12 et à la semaine 24, la réponse ACR30 Pédiatrique était de 93,5 % et de 90,0 %, respectivement, en utilisant les données observées. La proportion de patients avec ACR50/70/90 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 Humira durant toute cette période. Globalement, 20 patients ont été traités pendant 60 semaines ou plus.

 $^{^{\}rm b} P = 0.015$

 $^{^{}c} P = 0.031$

Arthrite liée à l'enthésite

La tolérance et l'efficacité d'Humira 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'Humira 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'Humira 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 movenne de -62.6 % (variation médiane : -88.9 %) a été observée chez les patients traités par Humira 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 52 de 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.

Adultes avec une polyarthrite rhumatoïde

Humira 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 d'Humira 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 anti-rhumatismal 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'Humira 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'Humira par voie souscutanée 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 anti-rhumatismal 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'Humira toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg d'Humira 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 Humira 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 anti-rhumatismal 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'Humira 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 Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, Humira 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.

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 Humira 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 6 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

Tableau 6 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo (pourcentage de patients)

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

^a Etude 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

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 randomisés pour recevoir Humira 40 mg toutes les deux semaines, 114 patients ont poursuivi Humira 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 Humira 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.

^b 40 mg Humira administré toutes les deux semaines

^c MTX = méthotrexate

^{**}p < 0,01, Humira versus placebo

Dans l'étude IV sur la PR, la réponse ACR 20 des patients traités par Humira 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 Humira 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 Humira et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et Humira seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 7).

Tableau 7 : Réponses ACR dans l'étude V sur la PR (pourcentage de patients)

Réponse	MTX n = 257	Humira N = 274	Humira/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 Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.
- b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney
- c. valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

A la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association Humira/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 Humira seul. Le traitement par l'association Humira/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate (p < 0,001) et à Humira 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).

Réponse radiographique

Dans l'étude III sur la PR, dans laquelle les patients traités par Humira 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 Humira associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate à 6 et 12 mois (voir tableau 8).

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'Humira 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'Humira 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 8 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III sur la PR

	Placebo/MTX ^a	Humira/MTX	Placebo/MTX-	Valeur de P
		40 mg toutes les 2	Humira/MTX	
		semaines	(intervalle de	
			confiance 95 % ^b)	
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

Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en terme de variation du score total de Sharp (voir tableau 9).

Tableau 9 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V sur la PR

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

- a. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.
- b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney
- c. valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

A 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 ≤ 0.5) était significativement supérieur avec le traitement par l'association Humira/méthotrexate (respectivement 63,8 % et 61,2 %) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4 % et 33,5 %, p < 0,001) et Humira en monothérapie (respectivement 50,7 %, p < 0,002 et 44,5 %, p < 0,001).

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

^c d'après les analyses de rang

^d JSN Joint Space Narrowing

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'Evaluation 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 52ème semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'Humira ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6e 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/schémas posologiques d'administration d'Humira, 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 Humira/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie d'Humira à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

L'efficacité d'Humira 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 $PGA \ge 4$ ou une atteinte de la surface corporelle > 20 % ou > 10 % avec des lésions très épaisses ou un score $PASI \ge 20$ ou ≥ 10 avec atteinte cliniquement significative du visage, des organes génitaux ou des mains et/ou pieds) qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par un traitement topique et l'héliothérapie ou la photothérapie.

Les patients ont reçu Humira 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 Humira 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par rapport aux patients randomisés dans le groupe Humira 0,4 mg/kg toutes les deux semaines ou le MTX.

Tableau 10: Psoriasis en plaques pédiatrique – Résultats d'efficacité à 16 semaines

	MTX^a $N = 37$	Humira 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 n = 0.027 Humira 0.8 mg/kg versus M	тх	

p = 0.027, Humira 0.8 mg/kg versus MTX. p = 0.083, Humira 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.

Psoriasis en plaques chez l'adulte

L'efficacité et la tolérance d'Humira 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 d'Humira 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 Humira 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'Humira en ouvert une semaine sur deux. Les patients dont la réponse restait ≥ 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'Humira 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 d'Humira 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'Humira 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 Humira et le MTX au delà de 16 semaines de traitement. Chez les patients sous MTX ayant atteint une réponse ≥ 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 Humira 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 11 et 12).

Tableau 11 : Étude I sur le psoriasis (REVEAL) Résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo N = 398 n (%)	Humira 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.

Tableau 12 : Étude II sur le psoriasis (CHAMPION)
Résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo MTX		Humira 40 mg 1 sem/2	
	N = 53	N = 110	N = 108	
	n (%)	n (%)	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:	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}	
clair/minimal				

 $^{^{}a}$ p < $\overline{0,001}$ Humira versus placebo

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 Humira (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 < 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 Humira pendant 52 semaines dans l'étude I et ont poursuivi le traitement par Humira 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.

b p < 0.001, Humira versus placebo

^b p < 0,001 Humira versus méthotrexate

^c p < 0,01 Humira versus placebo

^d p < 0.05 Humira versus méthotrexate

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 %, l'évaluation effectuée 12 semaines après l'augmentation posologique a montré que 93 patients sur 349 (26,6 %) avaient atteint une réponse PASI 75.

L'étude III dans le psoriasis (REACH) a comparé l'efficacité et la tolérance d'Humira *versus* placebo chez 71 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'Humira suivi par 40 mg toutes les 2 semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. A la semaine 16, une proportion statistiquement significative plus importante de patients ayant reçu Humira 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]).

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance d'Humira dans le traitement d'induction et le traitement d'entretien à des doses déterminées en fonction du poids (< 40 kg ou \ge 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 $2 \text{ pour les patients de poids} \ge 40 \text{ kg}$ 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 13.

Tableau 13 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				
\geq 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 14. Les taux d'arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 14 Etude sur la MC pédiatrique Rémission et réponse clinique (PCDAI)							
	Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines $N = 93$ Dose faible p^* Valeur de p^* Valeur de p^*						
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 <i>p</i> pour la comparaison dose standard <i>versus</i> dose faible.							

Tableau 15 Etude sur la MC pédiatrique Arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs et fermeture des fistules						
Dose standard Dose faible Valeur de p 40/20 mg toutes les deux semaines semaines						
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 immunomodulateurs ² $N = 60$ $N = 57$						
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983			
Fermeture des fistules ³	N = 15	N = 21				
Semaine 26	46,7 %	38,1 %	0,608			
Semaine 52	40,0 %	23,8 %	0,303			

Valeur de p pour la comparaison dose standard versus dose faible

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).

Maladie de Crohn chez l'adulte

La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées chez plus de 1500 patients ayant une maladie de Crohn active 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'Humira à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, 80 mg d'Humira à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2, et 40 mg d'Humira à la

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

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'Humira 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 \geq 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 16.

Tableau 16
Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique (pourcentage de patients)

	Etude I sur la MC : patients naïfs d'infliximab			Etude II sur la MC : patients précédemment traités par l'infliximab	
	Placebo N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Humira 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 Humira *versus* placebo

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 17. Les résultats de rémission clinique sont restés relativement constants, indépendamment de l'exposition antérieure éventuelle à un anti-TNF.

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

^{*} p < 0.001

^{**} p < 0.01

Tableau 17

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

	Placebo	40 mg d'Humira toutes les 2 semaines	40 mg d'Humira 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 Humira *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43 % des patients recevant un traitement d'entretien par Humira 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. 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 Humira 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.

Immunogénicité

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.

Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, des anticorps anti-adalimumab ont été détectés chez 15,8 % (27/171) des patients traités par l'adalimumab. Chez les patients n'ayant pas reçu simultanément le méthotrexate, l'incidence a été de 25,6 % (22/86) versus 5,9 % (5/85) lorsque l'adalimumab était administré en traitement adjuvant du méthotrexate.

Chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite, des anticorps anti-adalimumab ont été détectés chez 10,9 % (5/46) des patients traités par l'adalimumab. Chez les patients n'ayant pas reçu

^{**} p < 0.02 pour Humira *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

simultanément le méthotrexate, l'incidence a été de 13,6 % (3/22) versus 8,3 % (2/24) lorsque l'adalimumab était administré en traitement adjuvant du méthotrexate.

Des dosages répétés des anticorps anti-adalimumab ont été faits chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde des études I, II et III, pendant la période de 6 à 12 mois. Dans les essais pivots, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 5,5 % (58/1053) des patients traités avec l'adalimumab, contre 0,5 % (2/370) des patients sous placebo. Chez les patients ne recevant pas simultanément du méthotrexate, la fréquence a été de 12,4 %, contre 0,6 % lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les enfants et adolescents atteints de psoriasis, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 5 des 38 patients (13 %) traités par l'adalimumab 0,8 mg/kg en monothérapie.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 77 des 920 patients (8,4 %) traités par l'adalimumab en monothérapie.

Les études d'immunogénicité étant spécifiques du produit, une comparaison des taux d'anticorps enregistrés avec ceux d'autres produits est sans objet.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration sous-cutanée de $24~\text{mg/m}^2$ (jusqu'à 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 $5.6 \pm 5.6~\text{µg/ml}$ (CV 102~%) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de $10.9 \pm 5.2~\text{µg/ml}$ (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 \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 (jusqu'à une dose maximale 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 $8,8 \pm 6,6 \,\mu\text{g/ml}$ lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de $11,8 \pm 4,3 \,\mu\text{g/ml}$ en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

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 $15,7\pm6,6$ µg/ml chez les patients de poids 20/40 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 μ g/ml (40/20 mg, toutes les semaines) et de 6,7 \pm 3,5 μ g/ml (20/10 mg, toutes les semaines).

Après administration sous-cutanée de 0.8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale 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 $7.4 \pm 5.8 \,\mu\text{g/mL}$ (CV 79 %).

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 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.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis, la concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre était de 5 μ g/mL pendant le traitement par l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie.

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

Humira 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 administration répétée 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 cynomologus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe); elle n'a pas révélé de signe de foeto-toxicité de l'adalimumab. Ni une étude du pouvoir carcinogène, ni une évaluation standard sur la fertilité et la toxicité post-natale n'ont 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

Mannitol
Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium
Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium
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

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Humira 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

Humira 40 mg, solution injectable ne contient pas de conservateurs. 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

AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni

8. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/256/001

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

Date de la première autorisation : 8 Septembre 2003 Date du dernier renouvellement : 8 Septembre 2008

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

(MM/AAAA)

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

Humira 40 mg, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable limpide en seringue préremplie.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Humira 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.

Humira 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 qu'Humira 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

Humira 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.

Humira 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). Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Humira 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)

Humira 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

Humira 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.

Rhumatisme psoriasique

Humira 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 qu'Humira 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

Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

Humira 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.

Maladie de Crohn

Humira 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

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

Rectocolite hémorragique

Humira 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par Humira doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Humira est indiqué. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Humira.

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

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

Polyarthrite rhumatoïde

Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée d'Humira 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 Humira.

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Humira. En ce qui concerne l'association aux autres 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 Humira, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.

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 d'Humira 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'Humira 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 souscutanée.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer que 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.

Psoriasis

La posologie recommandée d'Humira pour débuter 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.

Maladie de Crohn

Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira 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 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, 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 Humira et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Humira 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 est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les 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'Humira est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2. 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 est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.

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

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

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

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire de 2 à 12 ans

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 20 mg d'adalimumab (pour les patients de 2 à 4 ans) et jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab (pour les patients de 4 à 12 ans) toutes les deux semaines, en injection souscutanée.

Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient (tableau 1). Un flacon pédiatrique de 40 mg est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg.

Tableau 1. Posologie d'Humira en millilitres (ml) en fonction de la taille et du poids du patient pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite

Taille					P	oids co	rporel	total (kg)				
(cm)	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2	0,3	0,3	0,3									
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4							
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5					
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180					0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

^{*} La dose unique maximale est de 40 mg (0,8 ml)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 13 ans

Pour les patients à partir de 13 ans, une dose de 40 mg est administrée toutes les 2 semaines, quelle que soit la surface corporelle.

Les données disponibles laissent supposer que 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 d'Humira chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Arthrite liée à l'enthésite

La posologie recommandée d'Humira pour les patients à partir de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient (tableau 1).

Humira 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'Humira est de 0,8 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg par dose) administrée en injection sous-cutanée toutes les semaines pour les deux premières doses, puis toutes les deux semaines.

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 Humira est indiqué, les recommandations ci-dessus pour la posologie et la durée de traitement doivent être suivies.

La sécurité d'Humira 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 d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Le volume d'injection est déterminé en fonction du poids du patient (Tableau 2).

Tableau 2 : Posologie d'Humira en millilitres (mL) en fonction du poids des patients atteints de psoriasis pédiatrique

Poids (kg)	Dose dans le psoriasis pédiatrique
13 – 16	0,2 mL (10 mg)
17 - 22	0,3 mL (15 mg)
23 - 28	0,4 mL (20 mg)
29 – 34	0,5 mL (25 mg)
35 – 40	0,6 mL (30 mg)
41 – 46	0,7 mL (35 mg)
47+	0,8 mL (40 mg)

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Enfants et adolescents de poids < 40 kg atteints de maladie de Crohn :

Chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 40 mg à la semaine 0, suivi de 20 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 80 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 2 injections par jour), 40 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables peut être plus élevé pendant cette phase d'induction.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 20 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 20 mg d'Humira toutes les semaines.

Enfants et adolescents de poids ≥ 40 kg atteints de maladie de Crohn :

Chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 80 mg à la semaine 0, suivi 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 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables peut être 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. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira toutes les 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 d'Humira chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

Rectocolite hémorragique pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Humira chez les enfants de 4 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante

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

Mode d'administration

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

Un flacon pédiatrique de 40 mg est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque 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 Humira. 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 Humira 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 histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du

traitement par Humira 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 Humira 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'Humira 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 Humira 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 Humira.

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 Humira. Des cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire (c'est-à-dire disséminée) ont été rapportés.

Avant l'instauration du traitement par Humira, 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 fauxnégatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.

En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement par Humira 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 Humira.

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

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 Humira.

Autres infections opportunistes:

Des infections opportunistes, incluant des infections fongiques invasives, ont été observées chez des patients traités par Humira. 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'Humira. 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 comris Humira 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 Humira. Pour les patients pour lesquels le test de dépisatge 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 Humira, 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, Humira doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Evénements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont Humira, 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 Humira les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente.

Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves associées à Humira ont rarement été rapportées. et des réactions allergiques non graves imputables à Humira ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportés, après administration d'Humira. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Humira 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 Humira, 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 Humira 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 Humira doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Humira 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 Humira 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 Humira (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 Humira. 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 pancytopénie 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 Humira. 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 Humira. L'arrêt du traitement par Humira 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 Humira.

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 Humira.

Les patients sous Humira peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants. L'administration de vaccins vivants 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 Humira. Humira doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Humira est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Humira 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 Humira peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par Humira 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 Humira et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Humira 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'étanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'étanercept seul. En raison de la nature des effets indésirables observés avec le traitement par l'association étanercept 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 Humira est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par Humira 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 d'Humira 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 qu'Humira n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses.

Sujets âgés

La fréquence des infections graves chez les sujets traités par Humira âgés de plus de 65 ans (3,5 %) 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.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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

Grossesse

Pour Humira, il existe des données limitées sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

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

En raison de son effet inhibiteur sur le $TNF\alpha$, l'adalimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. L'administration d'adalimumab n'est pas recommandée pendant la grossesse.

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 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

On ignore si l'adalimumab est excrété dans le lait maternel ou s'il passe dans la circulation systémique après son administration.

Cependant, comme les immunoglobulines humaines passent dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins cinq mois après la dernière administration d'Humira.

Fertilité

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

Femmes en âge de procréer, contraception chez l'homme et la femme

Il est fortement recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Humira et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Humira.

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

Humira 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'Humira (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Humira a été étudié chez 8 308 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 et de psoriasis. Les études contrôlées pivots portaient sur 5 420 patients ayant reçu Humira et 3 185 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 60 % chez les patients traités par Humira et de 5,7 % chez les patients du groupe contrôle.

Résumé du profil de tolérance

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, démangeiasons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques.

Des effets indésirables graves ont été rapportés avec Humira. Les antagonistes du TNF, tels qu' Humira affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'Humira.

Des effets hématologiques, neurologiques et autoimmuns sévères ont été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopénie, 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

Effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent

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 (très fréquent $\geq 1/10$); fréquent $\geq 1/100$ à < 1/10); peu fréquent $\geq 1/100$ 0 à < 1/100; rare $\geq 1/1000$ 0 à < 1/1000 et indéterminée – ne peut être estimée sur la base des données disponibles) dans le tableau 3 ci-dessous. 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 3 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
	Indéterminé	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ¹ . Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) ¹
Affections hématologiques	Très fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
et du système lymphatique*		agranulocytose). Anémie.
	Fréquent	Leucocytose. Thrombocytopénie.
	Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique.
	Rare	Pancytopénie.
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière).
	Peu fréquent	Sarcoïdose ¹⁾ . Vascularite.
	Rare	Anaphylaxie.
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.
	Peu fréquent	Compression des racines nerveuses. 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.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		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. Epanchement pleural ¹⁾ .
	Rare	Fibrose pulmonaire ¹⁾ .
Affections gastro- intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales. Nausées et vomissements.
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-oesophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Peu fréquent	Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage.
	Rare	Perforation intestinale ¹⁾ .
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Elévation des enzymes hépatiques.
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie.
	Rare	Hépatite. Réactivation d'hépatite B ¹⁾ . Hépatite auto-immune ¹⁾ .
	Indéterminé	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	Erythème polymorphe ¹⁾ . Syndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ . Angioedème ¹⁾ . Vascularite cutanée ¹⁾ .
	Indéterminé	Aggravation des symptômes de dermatomyosite ¹⁾
Affections musculo- squelettiques et	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques.
systémiques	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.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	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. 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.
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.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions au point d'injection

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, 13,5 % des patients traités par Humira ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 7,6 % 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 Humira et de 1,44 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en nasopharyngites, infections de l'appareil respiratoire supérieur et infections des voies urinaires. La plupart des patients ont continué Humira après la guérison de l'infection.

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

Dans les études contrôlées et en ouvert avec Humira menés chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris des infections à issue fatale, ce qui s'est produit

^{**} y compris les études d'extension en ouvert.

¹⁾ comprenant les données des notifications spontanées

rarement) ont été rapportées dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extra-pulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmose disséminée ou histoplasmose 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 patient-années lors des études d'Humira 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 258,9 patient-années lors d'une étude avec Humira dans la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80 patient-années lors d'une étude avec Humira dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec Humira 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 et de rectocolite hémorragique, un taux (intervalle de confiance 95 %) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 6,0 (3,7 – 9,8) pour 1 000 patient-années parmi les 4 622 patients traités par Humira, a été observé versus un taux de 5,1 (2,4 - 10,7) pour 1 000 patient-années parmi les 2 828 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 5,1 mois pour les patients traités par Humira et de 4.0 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95 %) de cancers de la peau non mélanomes était de 9.7 (6.6 - 14.3) pour 1 000 patient-années pour les patients traités par Humira et de 5,1 (2,4 – 10,7) 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 2,6 (1,2 - 5,5) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par Humira et 0,7 (0,1 - 5,2) 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 - 3.0) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par Humira et 1,5 (0,4 - 5,8) 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 3,4 ans incluant 5 727 patients et plus de 24 568 patient-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 8,8 pour 1 000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 10,3 pour 1 000 patient-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,4 pour 1 000 patient-années.

En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers est approximativement de 2,7 pour 1 000 patient-années de traitement. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,3 pour 1 000 patient-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 Humira et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3441 traités par Humira 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.

Evénements hépato-biliaires

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III d'Humira 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'ALT \geq 3 x N sont survenues chez 0,9% des patients traités par Humira et chez 0,9% des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique de phase III d'Humira chez les enfants et adolescents atteints de 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'ALT \geq 3 x N sont survenues chez 2,6 % des patients, tous étaient traités en association avec des immunosuppresseurs au début de l'étude.

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

Il n'a pas été observé d'élévations de l'ALT ≥ 3 x N dans l'étude de phase III d'Humira chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALT 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 rapportées 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 Humira et azathioprine/6-mercaptopurine comparativement à Humira 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

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 CI₅₀ de 0,1-0,2 nM).

Effets pharmacodynamiques

Après traitement par Humira 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 d'Humira 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 Humira 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 et de rectocolite hémorragique après traitement par Humira. 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 clinique

Polyarthrite rhumatoïde

Humira 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 d'Humira 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 anti-rhumatismal 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'Humira 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'Humira par voie souscutanée 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 anti-rhumatismal 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'Humira toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg d'Humira 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 Humira 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 anti-rhumatismal 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'Humira 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 Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, Humira 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.

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 Humira 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 4 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

Tableau 4 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo (pourcentage de patients)

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

^a Etude 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

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 Humira 40 mg toutes les 2 semaines, 114 patients ont poursuivi Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et Humira seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 5).

^b 40 mg Humira administré toutes les deux semaines

^c MTX = méthotrexate

^{**}p < 0,01, Humira *versus* placebo

Tableau 5 : Réponses ACR dans l'étude V sur la PR (pourcentage de patients)

Réponse	MTX n = 257	Humira N = 274	Humira/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 Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.
- b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney
- c. valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

A la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association Humira/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 Humira seul. Le traitement par l'association Humira/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate (p < 0,001) et à Humira 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).

Réponse radiographique

Dans l'étude III sur la PR, dans laquelle les patients traités par Humira 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 Humira associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate à 6 et 12 mois (tableau 6).

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'Humira 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'Humira 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 6 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III sur la PR

	Placebo/MTX ^a	Humira/MTX	Placebo/MTX-	Valeur de P
		40 mg toutes les 2	Humira/MTX	
		semaines	(intervalle de	
			confiance 95 % ^b)	
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

Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en terme de variation du score total de Sharp (voir tableau 7).

Tableau 7 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V sur la PR

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

- a. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.
- b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney
- c. valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

A 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 Humira/méthotrexate (respectivement 63,8 % et 61,2 %) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4 % et 33,5 %, p < 0,001) et Humira en monothérapie (respectivement 50,7 %, p < 0,002 et 44,5 %, p < 0,001).

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'Evaluation 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 52ème semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'Humira ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans

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

^c d'après les analyses de rang

^d JSN Joint Space Narrowing

les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'Humira, 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 Humira/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie d'Humira à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)

La tolérance et l'efficacité d'Humira 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 d'Humira 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'AINS et/ou de prednisone (≤ 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'Humira, jusqu'à un maximum de 40 mg, toutes les deux semaines pendant 16 semaines. Le tableau 8 présente la distribution des patients par âge et doses minimales, médianes et maximales reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert.

Tableau 8
Distribution des patients par âge et doses d'adalimumab reçues pendant la phase de préinclusion en ouvert

Groupe d'âge	Nombre de patients au début de	Dose minimale, médiane et
	l'étude n (%)	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 Humira 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 9 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	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Péd. (n/N)				
	Critèr	es d'efficacité		
Double aveugle de 32	Humira / MTX	Placebo / MTX	Humira	Placebo
semaines	(N = 38)	(N = 37)	(N = 30)	(N = 28)
Poussées de la	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 %
maladie à la fin				$(20/28)^{c}$
des 32 semaines ^a				
(n/N)				
Délai médian	> 32 semaines	20 semaines	> 32 semaines	14 semaines
jusqu'à une				
poussée de la				
maladie				

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

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 Humira 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 Humira plus MTX qu'avec Humira en monothérapie. En tenant compte de ces résultats, Humira 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 d'Humira 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 Humira 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 concomittant par MTX, une plus faible proportion avait des corticoïdes ou des AINS.

A la semaine 12 et à la semaine 24, la réponse ACR30 Pédiatrique était de 93,5 % et de 90,0 %, respectivement, en utilisant les données observées. La proportion de patients avec ACR50/70/90 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 Humira durant toute cette période. Globalement, 20 patients ont été traités pendant 60 semaines ou plus.

 $^{^{\}rm b} P = 0.015$

 $^{^{}c} P = 0.031$

Arthrite liée à l'enthésite

La tolérance et l'efficacité d'Humira 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'Humira 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'Humira 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 movenne de -62.6 % (variation médiane : -88.9 %) a été observée chez les patients traités par Humira 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 52 de 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.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Humira 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'Humira 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 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 Humira comparé au placebo. La première réponse significative a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue pendant 24 semaines (tableau 10).

Tableau 10 – Réponses d'efficacité de l'étude SA contrôlée contre placebo – Etude I Réduction des signes et symptômes

Réponse	Placebo	Humira
	N=107	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 Humira et le placebo aux semaines 2, 12 et 24

Les patients traités par Humira 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, double-aveugle, contre placebo (II) de 82 patients adultes atteints d'une spondylarthrite ankylosante active.

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

Humira 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 spondyloarthrite axiale active sans signes radiographiques (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 Humira 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.

A 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 Humira 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 spondyloarthrite axiale active sans signes radiographiques chez les patients traités par Humira comparativement au placebo (Tableau 11).

^a ASsessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Tableau 11 Réponse d'efficacité dans l'étude spondyloarthrite axiale contrôlée contre placebo - Réduction des signes et symptômes

Double aveugle	Placebo	Humira
Réponse à la semaine 12	N=94	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 %**

^a ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

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 Humira 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.

Rhumatisme psoriasique

Humira, 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. A 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'Humira une semaine sur deux.

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

Tableau 12 : Réponse ACR des études contrôlées contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)

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

^{***} p < 0.001 pour toutes comparaisons entre Humira et le placebo

N/A ne s'applique pas (not applicable)

68

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^{***, **, *} Résultat statistiquement significatif à p < 0.001, < 0.01 et < 0.05 respectivement pour toutes les comparaisons entre Humira et le placebo.

^{*} p < 0.05 pour toutes comparaisons entre Humira et le placebo

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 Humira ou sous placebo, et de la semaine 48, lorsque tous les patients recevaient Humira en ouvert. Un score total de Sharp modifié (modified Total Sharp Score, mTSS), incluant les articulations interphalangiennes 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, Humira a ralenti la vitesse de progression des atteintes articulaires périphériques, mesurée par les modifications du mTSS (moyenne \pm ET) 0.8 ± 2.5 dans le groupe placebo (à la semaine 24) contre 0.0 ± 1.9 ; (p< 0.001) dans le groupe Humira (à la semaine 48).

Chez 84 % des 102 patients traités par Humira 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 Humira 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 d'Humira 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 d'Humira 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 Humira 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'Humira en ouvert une semaine sur deux. Les patients dont la réponse restait ≥ 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'Humira 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 d'Humira 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'Humira 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 Humira et le MTX au delà de 16 semaines de traitement. Chez les patients sous MTX ayant atteint une réponse ≥ 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 Humira 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 13 et 14).

Tableau 13 : étude I sur le psoriasis (REVEAL) Résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo N=398 n (%)	Humira 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, Humira vs. Placebo

Tableau 14 : étude II sur le psoriasis (CHAMPION) Résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo	MTX	Humira 40 mg 1 sem/2
	N=53	N=110	N=108
	n (%)	n (%)	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:	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
Clair/minimal			

^a p<0,001 Humira vs. placebo

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 Humira (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 < 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 Humira pendant 52 semaines dans l'étude I et ont poursuivi le traitement par Humira 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).

^b p<0,001 Humira vs. méthotrexate

^c p<0,01 Humira vs. placebo

^d p<0.05 Humira vs. Méthotrexate

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 %, l'évaluation effectuée 12 semaines après l'augmentation posologique a montré que 93 patients sur 349 (26,6 %) avaient atteint une réponse PASI 75.

L'étude III dans le psoriasis (REACH) a comparé l'efficacité et la tolérance d'Humira *versus* placebo chez 71 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'Humira suivi par 40 mg toutes les 2 semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. A la semaine 16, une proportion statistiquement significative plus importante de patients ayant reçu Humira 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]).

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

L'efficacité d'Humira 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 $PGA \ge 4$ ou une atteinte de la surface corporelle > 20 % ou > 10 % avec des lésions très épaisses ou un score $PASI \ge 20$ 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 Humira 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 Humira 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par rapport aux patients randomisés dans le groupe Humira 0,4 mg/kg toutes les deux semaines ou le MTX.

Tableau 15 : Psoriasis en plaques pédiatrique – Résultats d'efficacité à 16 semaines

	$MTX^a \\ N = 37$	Humira 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 %)
2.5		

 $^{a}MTX = méthotrexate$

p = 0.027, Humira 0.8 mg/kg versus MTX.

p = 0.083, Humira 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.

Maladie de Crohn

La tolérance et l'efficacité d'Humira 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'Humira 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'Humira 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. A 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 \geq 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 16.

Tableau 16 : Induction d'une rémission clinique et d'une réponse (pourcentage de patients)

	Etude I sur d'inflixima	la MC : patio b	ents naïfs	Etude II sur la MC : patients précédemment traités par l'infliximab		
	Placebo N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Humira 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 Humira *versus* placebo

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 17. 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.

^{*} p < 0.001

^{**} p < 0.01

Tableau 17 : Maintien de la rémission clinique et de la réponse (pourcentage de patients)

	Placebo	40 mg d'Humira toutes les deux semaines	40 mg d'Humira 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 Humira *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43 % des patients recevant un traitement d'entretien par Humira ont réponduà 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 associés 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 Humira 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.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance d'Humira dans le traitement d'induction et le traitement d'entretien à des doses déterminées en fonction du poids (< 40 kg ou \ge 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.

^{**} p < 0.02 pour Humira *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

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 $2 \text{ pour les patients de poids} \ge 40 \text{ kg}$ 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 18.

Tableau 18						
	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				
\geq 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 19. Les taux d'arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs sont présentés dans le tableau 20.

Tableau 19 Etude 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 p^*						
Semaine 26						
38,7 %	28,4 %	0,075				
59,1 %	48,4 %	0,073				
Semaine 52						
33,3 %	23,2 %	0,100				
41,9 %	28,4 %	0,038				
	Etude sur la MC per Rémission et réponse cli Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines N = 93 38,7 % 59,1 %	Etude sur la MC pédiatrique Rémission et réponse clinique (PCDAI) Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines N = 93 $38,7\%$ $28,4\%$ $59,1\%$ $48,4\%$ $33,3\%$ $23,2\%$				

Tableau 20 Etude sur la MC pédiatrique Arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs et fermeture des fistules

	Dose standard	Dose faible	Valeur de p¹
	40/20 mg toutes les	20/10 mg toutes les	
	deux semaines	deux semaines	
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 immunomodulateurs ²	N = 60	N = 57	
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fermeture des fistules ³	N = 15	N = 21	
Semaine 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semaine 52	40,0 %	23,8 %	0,303

Valeur de p pour la comparaison dose standard versus dose faible

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).

Rectocolite hémorragique

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

Dans l'étude I sur la RCH, 390 patients na $\ddot{}$ fs d'anti-TNF ont été randomisés pour recevoir soit un placebo aux semaines 0 et 2, soit 160 mg d'Humira à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2, soit 80 mg d'Humira 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'Humira 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'Humira 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 Humira 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 21.

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

Tableau 21
Réponse, rémission et cicatrisation de la muqueuse dans l'étude II sur la RCH
(Pourcentage de patients)

	Placebo	40 mg d'HUMIRA 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 ≥ 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 $\geq 30\%$ 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;

Parmi les patients ayant une réponse clinique à la 8^{ème} 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).

^{*}p < 0.05 pour Humira *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^{**}p < 0.001 pour Humira *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Immunogénicité

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.

Des dosages répétés des anticorps anti-adalimumab ont été faits chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde des études I, II et III, pendant la période de 6 à 12 mois. Dans les essais pivots, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 5,5 % (58/1053) des patients traités avec l'adalimumab, contre 0,5 % (2/370) des patients sous placebo. Chez les patients ne recevant pas simultanément du méthotrexate, la fréquence a été de 12,4 %, contre 0,6 % lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, des anticorps anti-adalimumab ont été détectés chez 15,8 % (27/171) des patients traités par l'adalimumab. Chez les patients n'ayant pas reçu simultanément le méthotrexate, l'incidence a été de 25,6 % (22/86) versus 5,9 % (5/85) lorsque l'adalimumab était administré en traitement adjuvant du méthotrexate.

Chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite, des anticorps anti-adalimumab ont été détectés chez 10,9 % (5/46) des patients traités par l'adalimumab. Chez les patients n'ayant pas reçu simultanément le méthotrexate, l'incidence a été de 13,6 % (3/22) versus 8,3 % (2/24) lorsque l'adalimumab était administré en traitement adjuvant du méthotrexate.

Chez les patients présentant un rhumatisme psoriasique, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 38 des 376 patients (10 %) traités avec l'adalimumab. Chez les patients ne recevant pas simultanément de méthotrexate, la fréquence était de 13,5 % (24 patients sur 178) contre 7 % (14 patients sur 198) lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 17 des 204 patients (8,3 %) traités avec l'adalimumab. Chez les patients ne recevant pas simultanément de méthotrexate, la fréquence était de 16 patients sur 185 (8,6 %) comparé à 1 patient sur 19 (5,3 %) lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 7 des 269 patients (2,6 %) et chez 19 des 487 patients (3,9 %) atteints de rectocolite hémorragique.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 77 des 920 patients (8,4 %) traités par l'adalimumab en monothérapie.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par adalimumab en monothérapie à long terme et qui ont participé à une étude d'interruption de traitement puis de retraitement, le taux d'anticorps anti-adalimumab après retraitement (11 des 482 patients, 2,3 %) était similaire au taux observé avant l'interruption de traitement (11 des 590 patients, 1,9 %).

Chez les enfants et adoles cents atteints de psoriasis, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 5 des 38 patients (13 %) traités par l'adalimumab 0,8 mg/kg en monothérapie.

Les études d'immunogénicité étant spécifiques du produit, une comparaison des taux d'anticorps enregistrés avec ceux d'autres produits est sans objet.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Humira dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante,, voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Humira dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique, voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

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 (jusqu'à 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 $5,6\pm5,6\,\mu\text{g/ml}$ (CV 102 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de $10,9\pm5,2\,\mu\text{g/ml}$ (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 $6.0 \pm 6.1 \, \mu g/ml$ (CV 101 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de $7.9 \pm 5.6 \, \mu g/ml$ (CV 71,2 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée d'une dose de 24 mg/m² (jusqu'à une dose maximale 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 $8,8\pm6,6\,\mu\text{g/ml}$ lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de $11,8\pm4,3\,\mu\text{g/ml}$ en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

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.

Après administration sous-cutanée de 0,8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale 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 µg/mL (CV 79 %).

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la dose de charge de 80 mg d'Humira à la semaine 0 suivie de 40 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ $5,5 \text{ } \mu\text{g}/\text{ml}$ pendant la période d'induction. Une dose de charge de 160 mg

d'Humira à la semaine 0 suivie de 80 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ $12\,\mu g/ml$ pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ $7\,\mu g/ml$ ont été obtenues chez des patients atteints de la maladie de Crohn ayant reçu une dose d'entretien de $40\,mg$ d'Humira 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 $15,7\pm6,6$ µg/ml chez les patients de poids 20/40 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'Humira à la semaine 0 suivie de 80 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12 μ g/ml pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 8 μ g/ml ont été observées chez des patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'Humira toutes les deux semaines.

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

Humira 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 administration répétée 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 cynomologus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe); elle n'a pas révélé de signe de foeto-toxicité de l'adalimumab. Ni une étude du pouvoir carcinogène, ni une évaluation standard sur la fertilité et la toxicité post-natale n'ont 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

Mannitol
Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium
Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium
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

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Une seringue préremplie d'Humira peut être maintenue en dehors du réfrigérateur (entre 8 °C et 25 °C) pendant 14 jours maximum à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit être jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Humira 40 mg solution injectable en seringue préremplie à usage unique (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille avec un capuchon protecteur d'aiguille (élastomère thermoplastique), destinée à l'utilisation par le patient.

Boîtes de:

- 1 seringue préremplie (0,8 ml de solution stérile) avec un tampon d'alcool, sous plaquette thermoformée.
- 2 seringues préremplies (0,8 ml de solution stérile) avec chacune 1 tampon d'alcool, sous plaquette thermoformée.
- 4 seringues préremplies (0,8 ml de solution stérile) avec chacune 1 tampon d'alcool, sous plaquette thermoformée.
- 6 seringues préremplies (0,8 ml de solution stérile) avec chacune 1 tampon d'alcool, sous plaquette thermoformée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Humira 40 mg, solution injectable ne contient pas de conservateurs. 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

AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni

8. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/256/002 EU/1/03/256/003 EU/1/03/256/004 EU/1/03/256/005

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

Date de la première autorisation : 8 Septembre 2003 Date du dernier renouvellement : 8 Septembre 2008

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

(MM/AAAA)

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

Humira 40 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protège-aiguille.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable limpide en seringue préremplie avec protège-aiguille.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Humira 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.

Humira 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 qu'Humira 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

Humira 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.

Humira 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). Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Humira 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)

Humira 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

Humira 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.

Rhumatisme psoriasique

Humira 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 qu'Humira 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

Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

Humira 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.

Maladie de Crohn

Humira 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

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

Rectocolite hémorragique

Humira 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par Humira doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Humira est indiqué. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Humira.

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

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

Polyarthrite rhumatoïde

Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée d'Humira 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 Humira.

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Humira. En ce qui concerne l'association aux autres 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 Humira, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.

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 d'Humira 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'Humira 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 souscutanée.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer que 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.

Psoriasis

La posologie recommandée d'Humira pour débuter 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.

Maladie de Crohn

Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira 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 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, 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 Humira et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Humira 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 est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les 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'Humira est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2. 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 est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.

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

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

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

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire de 2 à 12 ans

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 20 mg d'adalimumab (pour les patiens de 2 à 4 ans) et jusqu'à une dose maximale de 40 mg d'adalimumab (pour les patients de 4 à 12 ans) toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient (tableau 1). Un flac on pédiatrique de 40 mg est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg.

Tableau 1. Posologie d'Humira en millilitres (ml) en fonction de la taille et du poids du patient pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite

Taille		Poids corporel total (kg)											
(cm)	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2	0,3	0,3	0,3									
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4							
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5					
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180					0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

^{*} La dose unique maximale est de 40 mg (0,8 ml)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 13 ans

Pour les patients à partir de 13 ans, une dose de 40 mg est administrée toutes les 2 semaines, quelle que soit la surface corporelle.

Les données disponibles laissent supposer que 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 d'Humira chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Arthrite liée à l'enthésite

La posologie recommandée d'Humira pour les patients à partir de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient (tableau 1).

Humira 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'Humira est de 0,8 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg par dose) administrée en injection sous-cutanée toutes les semaines pour les deux premières doses, puis toutes les deux semaines.

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 Humira est indiqué, les recommandations ci-dessus pour la posologie et la durée de traitement doivent être suivies.

La sécurité d'Humira 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 d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Le volume d'injection est déterminé en fonction du poids du patient (Tableau 2).

Tableau 2 : Posologie d'Humira en millilitres (mL) en fonction du poids des patients atteints de psoriasis pédiatrique

Poids (kg)	Dose dans le psoriasis pédiatrique
13 – 16	0,2 mL (10 mg)
17 – 22	0,3 mL (15 mg)
23 - 28	0,4 mL (20 mg)
29 – 34	0,5 mL (25 mg)
35 – 40	0,6 mL (30 mg)
41 – 46	0,7 mL (35 mg)
47+	0,8 mL (40 mg)

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Enfants et adolescents de poids < 40 kg atteints de maladie de Crohn:

Chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 40 mg à la semaine 0, suivi de 20 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 80 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 2 injections par jour), 40 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables peut être plus élevé pendant cette phase d'induction.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 20 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 20 mg d'Humira toutes les semaines.

Enfants et adolescents de poids \geq 40 kg atteints de maladie de Crohn:

Chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 80 mg à la semaine 0, suivi 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 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables peut être 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. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira toutes les 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 d'Humira chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

Rectocolite hémorragique pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Humira chez les enfants de 4 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante.

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

Mode d'administration

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

Un flacon pédiatrique de 40 mg est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque 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 Humira. 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 Humira 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 histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du

traitement par Humira 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 Humira 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'Humira doit être interrompue et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être instauré jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Le médec in doit faire preuve de prudence avant d'utiliser Humira 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 Humira.

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 Humira. Des cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire (c'est-à-dire disséminée) ont été rapportés.

Avant l'instauration du traitement par Humira, 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 fauxnégatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.

En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement par Humira 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 Humira.

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

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 Humira.

Autres infections opportunistes:

Des infections opportunistes, incluant des infections fongiques invasives, ont été observées chez des patients traités par Humira. 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'Humira. 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 Humira 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 Humira. 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 Humira, 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, Humira doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Evénements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont Humira, 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 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 Humira chez des patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente.

Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves associées à Humira ont rarement été rapportées et des réactions allergiques non graves imputables à Humira ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportés, après administration d'Humira. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Humira 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 Humira, 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 antiTNF. 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 Humira 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 Humira doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Humira 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 Humira 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 Humira (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 Humira. 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 pancytopénie 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 Humira. 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 Humira. L'arrêt du traitement par Humira 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 Humira.

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 Humira.

Les patients sous Humira peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants. L'administration de vaccins vivants 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 Humira. Humira doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Humira est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Humira 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 Humira peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par Humira 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 Humira et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Humira 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'étanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'étanercept seul. En raison de la nature des effets indésirables observés avec le traitement par l'association étanercept 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 Humira est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par Humira 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 d'Humira 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 qu'Humira n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses.

Sujets âgés

La fréquence des infections graves chez les sujets traités par Humira âgés de plus de 65 ans (3,5 %) 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.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Humira a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique prenant Humira en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque Humira était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration d'Humira 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'Humira 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'Humira et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond biologiques et d'anti-TNFa»).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Pour Humira, il existe des données limitées sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Dans une étude de toxicité sur le développement réalisée chez des singes, il n'y a eu aucun signe évocateur d'une éventuelle toxicité maternelle, d'embryo-toxicité ou de potentiel tératogène.

On ne dispose pas de données précliniques sur la toxicité post-natale de l'adalimumab (voir rubrique 5.3).

En raison de son effet inhibiteur sur le $TNF\alpha$, l'adalimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. L'administration d'adalimumab n'est pas recommandée pendant la grossesse.

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 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

On ignore si l'adalimumab est excrété dans le lait maternel ou s'il passe dans la circulation systémique après son administration.

Cependant, comme les immunoglobulines humaines passent dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins cinq mois après la dernière administration d'Humira.

Fertilité

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

Femmes en âge de procréer, contraception chez l'homme et la femme

Il est fortement recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Humira et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Humira.

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

Humira 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'Humira (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Humira a été étudié chez 8 308 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 et de psoriasis. Les études contrôlées pivots portaient sur 5 420 patients ayant reçu Humira et 3 185 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 6,0 % chez les patients traités par Humira et de 5,7 % chez les patients du groupe contrôle.

Résumé du profil de tolérance

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 Humira. Les antagonistes du TNF, tels qu' Humira affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'Humira.

Des effets hématologiques, neurologiques et autoimmuns sévères ont également été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopénie, 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

Effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent

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 (très fréquent $\geq 1/10$); fréquent $\geq 1/100$ à < 1/10; peu fréquent $\geq 1/100$ à < 1/100; rare $\geq 1/1000$ à < 1/10000 et indéterminée – ne peut être estimée sur la base des données disponibles) dans le tableau 2 ci-dessous. 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 3 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⁾ .
	Indéterminé	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ¹ . Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) ¹
Affections hématologiques et du système	Très fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
lymphatique*		Anémie.
	Fréquent	Leucocytose. Thrombocytopénie.
	Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique.
	Rare	Pancytopénie.
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière).
	Peu fréquent	Sarcoïdose ¹⁾ . Vascularite
	Rare	Anaphylaxie.
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.
	J	Conjonctivite.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		Blépharite. Gonflement des yeux.
	Peu fréquent	Diplopie.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges.
	Peu fréquent	Surdité. Ac ouphènes.
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. Epanchement pleural ¹⁾ .
	Rare	Fibrose pulmonaire ¹⁾ .
Affections gastro- intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales. Nausées et vomissements.
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-oesophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren.
	Peu fréquent	Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Rare	Perforation intestinale ¹⁾ .
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Elévation des enzymes hépatiques.
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie.
	Rare	Hépatite. Réactivation d'hépatite B ¹⁾ . Hépatite auto-immune ¹⁾ .
	Indéterminé	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	Erythème polymorphe ¹⁾ . Syndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ . Angioedème ¹⁾ . Vascularite cutanée ¹⁾ .
	Indéterminé	Aggravation des symptômes de dermatomyosite ¹⁾
Affections musculo- squelettiques et	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques.
systémiques	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.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
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. 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.
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.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions au point d'injection

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, 13,5 % des patients traités par Humira ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 7,6 % 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 Humira et de 1,44 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en nasopharyngites, infections de l'appareil respiratoire supérieur et infections des voies urinaires. La plupart des patients ont continué Humira après la guérison de l'infection.

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

Dans les études contrôlées et en ouvert avec Humira menés 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. histoplasmose disséminé ou histoplasmose extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidose,

^{**} v compris les études d'extension en ouvert.

¹⁾ comprenant les données des notifications spontanées

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 patient-années lors des études d'Humira 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 258,9 patient-années lors d'une étude avec Humira dans la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80 patient-années lors d'une étude avec Humira dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec Humira 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 et de rectocolite hémorragique, un taux (intervalle de confiance 95%) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 6,0 (3,7 - 9,8) pour 1 000 patient-années parmi les 4 622 patients traités par Humira, a été observé versus un taux de 5,1 (2,4 - 10,7) pour 1 000 patient-années parmi les 2 828 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 5,1 mois pour les patients traités par Humira et de 4,0 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95 %) de cancers de la peau non mélanomes était de 9,7 (6,6 - 14,3) pour 1 000 patient-années pour les patients traités par Humira et de 5,1 (2,4 – 10,7) 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 2,6 (1.2 - 5.5) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par Humira et 0.7 (0.1 - 5.2) 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 - 3,0) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par Humira et 1,5 (0,4 - 5,8) 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 3,4 ans incluant 5 727 patients et plus de 24 568 patient-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 8,8 pour 1 000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 10,3 pour 1 000 patient-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,4 pour 1 000 patient-années.

En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers est approximativement de 2,7 pour 1 000 patient-années de traitement. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,3 pour 1 000 patient-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 Humira et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3441 traités par Humira 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.

Evénements hépato-biliaires

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III d'Humira 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'ALT \geq 3 x N sont survenues chez 0,9% des patients traités par Humira et chez 0,9% des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique de phase III d'Humira chez les enfants et adolescents atteints de 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'ALT ≥ 3 x N sont survenues chez 2,6 % des patients, tous étaient traités en association avec des immunosuppresseurs au début de l'étude.

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

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

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALT 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 héptiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance hépatique, tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes, ont été rapportées 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 Humira et azathioprine/6-mercaptopurine comparativement à Humira 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

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 CI₅₀ de 0,1-0,2 nM).

Effets pharmacodynamiques

Après traitement par Humira 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 d'Humira 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 Humira 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 et de rectocolite hémorragique après traitement par Humira. 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 clinique

Polyarthrite rhumatoïde

Humira 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 d'Humira 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 anti-rhumatismal 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'Humira 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'Humira par voie souscutanée 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 anti-rhumatismal 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'Humira toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg d'Humira 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 Humira 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 anti-rhumatismal 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'Humira 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 Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, Humira 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.

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 Humira 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 4 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

Tableau 4 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo (pourcentage de patients)

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

^a Etude 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

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 Humira 40 mg toutes les 2 semaines,, 114 patients ont poursuivi Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et Humira seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 5).

^b 40 mg Humira administré toutes les deux semaines

^c MTX = méthotrexate

^{**}p < 0,01, Humira versus placebo

Tableau 5 : Réponses ACR dans l'étude V sur la PR (pourcentage de patients)

Réponse	MTX n = 257	Humira N = 274	Humira/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 Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.
- b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney
- c. valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

A la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association Humira/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 Humira seul. Le traitement par l'association Humira/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate (p < 0,001) et à Humira 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).

Réponse radiographique

Dans l'étude III sur la PR, dans laquelle les patients traités par Humira 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 Humira associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate à 6 et 12 mois (voir tableau 6).

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'Humira 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'Humira 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 6 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III sur la PR

	Placebo/MTX ^a	HUMIRA/MTX	Placebo/MTX-	Valeur de P
		40 mg toutes les 2	HUMIRA/MTX	
		semaines	(intervalle de	
			confiance 95 % ^b)	
Score total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	$< 0.001^{\circ}$
Score d'érosion	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Score de pincement	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002
articulaire (JSN ^d)				

^a méthotrexate

Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en terme de modification du score total de Sharp (voir tableau 7).

Tableau 7 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V_sur la PR

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

- a. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.
- b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney
- c. valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

A 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 Humira/méthotrexate (respectivement 63,8 % et 61,2 %) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4 % et 33,5 %, p < 0,001) et Humira en monothérapie (respectivement 50,7 %, p < 0,002 et 44,5 %, p < 0,001).

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'Evaluation 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 52ème semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'Humira ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans

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

^c d'après les analyses de rang

d JSN Joint Space Narrowing

les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'Humira, 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 Humira/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie d'Humira à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)

La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans deux études (AJIp I et II) chez les 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 d'Humira 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'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'Humira, jusqu'à un maximum de 40 mg, toutes les deux semaines pendant 16 semaines. Le tableau 8 présente la distribution des patients par âge et doses minimales, médianes et maximales reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert.

Tableau 8 Distribution des patients par âge et doses d'adalimumab reçues pendant la phase de préinclusion en ouvert

Groupe d'âge	Nombre de patients au début de	Dose minimale, médiane et
	l'étude n (%)	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 Humira 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 9 Réponses ACR 30 Pédiatrique dans l'étude de l'AJI

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

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

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 Humira 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 <u>et</u> le nombre de patients ayant développé des anticorps a été plus faible avec l'association <u>Humira plus MTX</u> qu'avec Humira en monothérapie. En tenant compte de ces résultats, Humira est recommandé en association avec le <u>MTX</u> et en monothérapie chez les patients pour lesquels le traitement par <u>MTX</u> est inadapté (voir rubrique 4.2).

AJIp II

La tolérance et l'efficacité d'Humira 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 Humira 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 concomittant par MTX, une plus faible proportion avait des corticoïdes ou des AINS.

A la semaine 12 et à la semaine 24, la réponse ACR30 Pédiatrique était de 93,5 % et de 90,0 %, respectivement, en utilisant les données observées. La proportion de patients avec ACR50/70/90 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 Humira durant toute cette période. Globalement, 20 patients ont été traités pendant 60 semaines et plus.

 $^{^{\}rm b} P = 0.015$

 $^{^{}c} P = 0.031$

Arthrite liée à l'enthésite

La tolérance et l'efficacité d'Humira 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'Humira 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'Humira 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 movenne de -62.6 % (variation médiane : -88.9 %) a été observée chez les patients traités par Humira 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 52 de 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.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Humira 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'Humira 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 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 Humira comparé au placebo. La première réponse significative a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue pendant 24 semaines (tableau 10).

Tableau 10 – Réponses d'efficacité de l'étude SA contrôlée contre placebo – Etude I Réduction des signes et symptômes

Réponse	Placebo	Humira	
-	N=107	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 Humira et le placebo aux semaines 2, 12 et 24

Les patients traités par Humira 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, double-aveugle, contre placebo (II) de 82 patients adultes atteints d'une spondylarthrite ankylosante active.

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

Humira 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 spondyloarthrite axiale active sans signes radiographiques (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 Humira 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.

A 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 Humira 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 spondyloarthrite axiale active sans signes radiographiques chez les patients traités par Humira comparativement au placebo (Tableau 11).

^a ASsessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Tableau 11 Réponse d'efficacité dans l'étude spondyloarthrite axiale contrôlée contre placebo - Réduction des signes et symptômes

Double aveugle	Placebo	Humira
Réponse à la semaine 12	N=94	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 %**

^a ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

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 Humira 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.

Rhumatisme psoriasique

Humira, 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. A 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'Humira une semaine sur deux.

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

Tableau 12 : Réponse ACR des études contrôlées contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)

	Etude I s	ur le RPs	Etude II s	ur le RPs
Réponse	Placebo N=162	Humira N=151	Placebo N=49	Humira N=51
ACR 20				
Semaine 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Semaine 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
Semaine 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Semaine 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
Semaine 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Semaine 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

^{***} p < 0.001 pour toutes comparaisons entre Humira et le placebo

N/A ne s'applique pas (not applicable)

113

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^{***, **, *} Résultat statistiquement significatif à p < 0.001, < 0.01 et < 0.05 respectivement pour toutes les comparaisons entre Humira et le placebo.

^{*} p < 0,05 pour toutes comparaisons entre Humira et le placebo

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 Humira ou sous placebo, et de la semaine 48, lorsque tous les patients recevaient Humira en ouvert. Un score total de Sharp modifié (modified Total Sharp Score, mTSS), incluant les articulations interphalangiennes 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, Humira a ralenti la vitesse de progression des atteintes articulaires périphériques, mesurée par les modifications du mTSS (moyenne \pm ET) 0.8 ± 2.5 dans le groupe placebo (à la semaine 24) contre 0.0 ± 1.9 ; (p< 0.001) dans le groupe Humira (à la semaine 48).

Chez 84 % des 102 patients traités par Humira 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 Humira 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 d'Humira 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 d'Humira 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 Humira 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'Humira en ouvert une semaine sur deux. Les patients dont la réponse restait ≥ 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'Humira 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 d'Humira 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'Humira 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 Humira et le MTX au delà de 16 semaines de traitement. Chez les patients sous MTX ayant atteint une réponse ≥ 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 Humira 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 13 et 14).

Tableau 13 : étude I sur le psoriasis (REVEAL) Résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo N=398 n (%)	Humira 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, Humira vs. Placebo

Tableau 14 : étude II sur le psoriasis (CHAMPION) Résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo	MTX	Humira 40 mg 1 sem/2
	N=53	N=110	N=108
	n (%)	n (%)	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:	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
Clair/minimal			

^a p<0,001 Humira vs. placebo

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 Humira (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 < 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 Humira pendant 52 semaines dans l'étude I et ont poursuivi le traitement par Humira 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).

^b p<0,001 Humira vs. méthotrexate

^c p<0,01 Humira vs. placebo

^d p<0.05 Humira vs. Méthotrexate

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 %, l'évaluation effectuée 12 semaines après l'augmentation posologique a montré que 93 patients sur 349 (26,6 %) avaient atteint une réponse PASI 75.

L'étude III dans le psoriasis (REACH) a comparé l'efficacité et la tolérance d'Humira *versus* placebo chez 71 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'Humira suivi par 40 mg toutes les 2 semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. A la semaine 16, une proportion statistiquement significative plus importante de patients ayant reçu Humira 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]).

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

L'efficacité d'Humira 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 $PGA \ge 4$ ou une atteinte de la surface corporelle > 20 % ou > 10 % avec des lésions très épaisses ou un score $PASI \ge 20$ 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 Humira 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 Humira 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par rapport aux patients randomisés dans le groupe Humira 0,4 mg/kg toutes les deux semaines ou le MTX.

Tableau 15 : Psoriasis en plaques pédiatrique – Résultats d'efficacité à 16 semaines

	MTX ^a N = 37	Humira 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 %)

 $^{a}MTX = méthotrexate$

p = 0.027, Humira 0.8 mg/kg versus MTX.

p = 0.083, Humira 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.

Maladie de Crohn

La tolérance et l'efficacité d'Humira 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'Humira 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'Humira 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. 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. A 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 \geq 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 16.

Tableau 16 : Induction d'une rémission clinique et d'une réponse (pourcentage de patients)

	Etude I sur la MC : patients naïfs d'infliximab		précédemm	la MC : patients ent traités par liximab	
	Placebo N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Humira 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 Humira *versus* placebo

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 17. 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 17 : Maintien de la rémission clinique et de la réponse (pourcentage de patients)

	Placebo	40 mg d'Humira toutes les deux semaines	40 mg d'Humira 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 Humira *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

^{*} p < 0.001

^{**} p < 0.01

^{**} p < 0.02 pour Humira *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 Humira 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 Humira 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.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance d'Humira 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), ayant 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 corporel initial: 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 pour les patients de poids $\geq 40 \text{ kg}$ 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 18.

Tableau 18 Schéma posologique d'entretien			
Poids du patient Dose faible Dose standard			
< 40 kg	10 mg toutes les deux	20 mg toutes les deux semaines	
	semaines		
\geq 40 kg	20 mg toutes les deux	40 mg toutes les deux semaines	
	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 19. Les taux d'arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs sont présentés dans le tableau 20.

Tableau 19 Etude sur la MC pédiatrique Rémission et réponse clinique (PCDAI)					
	S				
	semaines N = 93	deux semaines N = 95			
Semaine 26	11-70	11-36			
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 co	mparaison dose standard v	ersus dose faible.			

Tableau 20 Etude sur la MC pédiatrique Arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs et fermeture des fistules						
Dose standard Dose faible Vale 40/20 mg toutes 20/10 mg toutes les deux semaines deux semaines						
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 immunomodulateurs ²	N = 60	N = 57				
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983			
Fermeture des fistules ³	N = 15	N = 21				
Semaine 26	46,7 %	38,1 %	0,608			
Semaine 52	40,0 %	23,8 %	0,303			

Valeur de p pour la comparaison dose standard versus dose faible

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).

Rectocolite hémorragique

La tolérance et l'efficacité de doses multiples d'Humira ont été évaluées chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sousscore 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'Humira à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2, soit 80 mg d'Humira 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.

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

Dans l'étude II sur la RCH, 248 patients ont reçu 160 mg d'Humira 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'Humira 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 Humira 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 21.

Tableau 21
Réponse, rémission et cicatrisation de la muqueuse dans l'étude II sur la RCH
(Pourcentage de patients)

	Placebo	40 mg d'HUMIRA 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 ≥ 90 jours ^a	6 %	13 % *
, ,	(N = 140)	(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 $\geq 30\%$ 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;

Parmi les patients ayant une réponse clinique à la 8^{ème} 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.

p < 0.05 pour Humira *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^{**}p < 0,001 pour Humira *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

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).

Immunogénicité

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.

Des dosages répétés des anticorps anti-adalimumab ont été faits chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde des études I, II et III, pendant la période de 6 à 12 mois. Dans les essais pivots, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 5,5 % (58/1053) des patients traités avec l'adalimumab, contre 0,5 % (2/370) des patients sous placebo. Chez les patients ne recevant pas simultanément du méthotrexate, la fréquence a été de 12,4 %, contre 0,6 % lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, des anticorps anti-adalimumab ont été détectés chez 15,8 % (27/171) des patients traités par l'adalimumab. Chez les patients n'ayant pas reçu simultanément le méthotrexate, l'incidence a été de 25,6 % (22/86) versus 5,9 % (5/85) lorsque l'adalimumab était administré en traitement adjuvant du méthotrexate.

Chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite, des anticorps anti-adalimumab ont été détectés chez 10,9 % (5/46) des patients traités par l'adalimumab. Chez les patients n'ayant pas reçu simultanément le méthotrexate, l'incidence a été de 13,6 % (3/22) versus 8,3 % (2/24) lorsque l'adalimumab était administré en traitement adjuvant du méthotrexate.

Chez les patients présentant un rhumatisme psoriasique, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 38 des 376 patients (10 %) traités avec l'adalimumab. Chez les patients ne recevant pas simultanément de méthotrexate, la fréquence était de 13,5 % (24 patients sur 178) contre 7 % (14 patients sur 198) lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 17 des 204 patients (8,3 %) traités avec l'adalimumab. Chez les patients ne recevant pas simultanément de méthotrexate, la fréquence était de 16 patients sur 185 (8,6 %) comparé à 1 patient sur 19 (5,3 %) lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 7 des 269 patients (2,6 %) et chez 19 des 487 patients (3,9 %) atteints de rectocolite hémorragique.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 77 des 920 patients (8,4 %) traités par l'adalimumab en monothérapie.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par adalimumab en monothérapie à long terme et qui ont participé à une étude d'interruption de traitement puis de retraitement, le taux

d'anticorps anti-adalimumab après retraitement (11 des 482 patients, 2,3 %) était similaire au taux observé avant l'interruption de traitement (11 des 590 patients, 1,9 %).

Chez les enfants et adolescents atteints de psoriasis, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 5 des 38 patients (13 %) traités par l'adalimumab 0,8 mg/kg en monothérapie.

Les études d'immunogénicité étant spécifiques du produit, une comparaison des taux d'anticorps enregistrés avec ceux d'autres produits est sans objet.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogationà l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Humira dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Humira dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique, voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

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 $24~\text{mg/m}^2$ (jusqu'à 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 $5,6\pm5,6~\mu\text{g/ml}$ (CV 102~%) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de $10,9\pm5,2~\mu\text{g/ml}$ (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 (jusqu'à une dose maximale 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 $8,8\pm6,6\,\mu\text{g/ml}$ lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de $11,8\pm4,3\,\mu\text{g/ml}$ en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

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.

Après administration sous-cutanée de 0.8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale 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 $7.4 \pm 5.8 \text{ µg/mL}$ (CV 79 %).

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la dose de charge de 80 mg d'Humira à la semaine 0 suivie de 40 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 5,5 μ g/ml pendant la période d'induction. Une dose de charge de 160 mg d'Humira à la semaine 0 suivie de 80 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12μ g/ml pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 7μ g/ml ont été obtenues chez des patients atteints de la maladie de Crohn ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'Humira 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 $15,7\pm6,6$ µg/ml chez les patients de poids 20/40 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'Humira à la semaine 0 suivie de 80 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ $12 \, \mu g/ml$ pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ $8 \, \mu g/ml$ ont été observées chez des patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'Humira toutes les deux semaines.

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

Humira 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 administration répétée 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 cynomologus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe); elle n'a pas révélé de signe de foeto-toxicité de l'adalimumab. Ni une étude du pouvoir carcinogène, ni une évaluation standard sur la fertilité et la toxicité post-natale n'ont 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

Mannitol
Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium
Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium
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

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Une seringue préremplie d'Humira peut être maintenue en dehors du réfrigérateur (entre 8 °C et 25 °C) pendant 14 jours maximum à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit être jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Humira 40 mg solution injectable en seringue préremplie avec protège-aiguille à usage unique. Seringue en verre de type I munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille avec un capuchon protecteur d'aiguille (élastomère thermoplastique).

Boîte de:

1 seringue préremplie avec protège-aiguille (0,8 ml de solution stérile) avec un tampon d'alcool sous plaquette thermoformée.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Humira 40 mg, solution injectable ne contient pas de conservateurs. 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

AbbVieLtd Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni

8. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/256/006

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

Date de la première autorisation : 8 Septembre 2003 Date du dernier renouvellement : 8 Septembre 2008

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

(MM/AAAA)

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

Humira 40 mg, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable limpide en stylo prérempli.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Humira 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.

Humira 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 qu'Humira 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

Humira 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.

Humira 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). Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Humira 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)

Humira 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

Humira 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.

Rhumatisme psoriasique

Humira 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 qu'Humira 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

Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

Humira 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.

Maladie de Crohn

Humira 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

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

Rectocolite hémorragique

Humira 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par Humira doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Humira est indiqué. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Humira.

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

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

Polyarthrite rhumatoïde

Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée d'Humira 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 Humira.

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Humira. En ce qui concerne l'association aux autres 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 Humira, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.

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 d'Humira 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'Humira 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 souscutanée.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer que 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.

Psoriasis

La posologie recommandée d'Humira pour débuter 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.

Maladie de Crohn

Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira 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 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, 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 Humira et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Humira 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 est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les 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'Humira est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2. 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 est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.

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

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

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

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire de 2 à 12 ans

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 20 mg d'adalimumab (pour les patients de 2 à 4 ans) et jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab (pour les patients de 4 à 12 ans) toutes les deux semaines, en injection souscutanée. Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient (tableau 1). Un flacon pédiatrique de 40 mg est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg.

Tableau 1. Posologie d'Humira en millilitres (ml) en fonction de la taille et du poids du patient pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite

Taille	Poids corporel total (kg)												
(cm)	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2	0,3	0,3	0,3									
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4							
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5					
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180					0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

^{*} La dose unique maximale est de 40 mg (0,8 ml)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 13 ans

Pour les patients à partir de 13 ans, une dose de 40 mg est administrée toutes les 2 semaines, quelle que soit la surface corporelle.

Les données disponibles laissent supposer que 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 d'Humira chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

Arthrite liée à l'enthésite

La posologie recommandée d'Humira pour les patients à partir de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient (tableau 1).

Humira 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'Humira est de 0,8 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg par dose) administrée en injection sous-cutanée toutes les semaines pour les deux premières doses, puis toutes les deux semaines.

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 Humira est indiqué, les recommandations ci-dessus pour la posologie et la durée de traitement doivent être suivies.

La sécurité d'Humira 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 d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Le volume d'injection est déterminé en fonction du poids du patient (Tableau 2).

Tableau 2 : Posologie d'Humira en millilitres (mL) en fonction du poids des patients atteints de psoriasis pédiatrique

Poids (kg)	Dose dans le psoriasis pédiatrique
13 – 16	0,2 mL (10 mg)
17 – 22	0,3 mL (15 mg)
23 - 28	0,4 mL (20 mg)
29 – 34	0,5 mL (25 mg)
35 – 40	0,6 mL (30 mg)
41 – 46	0,7 mL (35 mg)
47+	0,8 mL (40 mg)

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Enfants et adolescents de poids < 40 kg atteints de maladie de Crohn:

Chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 40 mg à la semaine 0, suivi de 20 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 80 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 2 injections par jour), 40 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables peut être plus élevé pendant cette phase d'induction.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 20 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 20 mg d'Humira toutes les semaines.

Enfants et adolescents de poids \geq 40 kg atteints de maladie de Crohn:

Chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 80 mg à la semaine 0, suivi 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 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables peut être 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. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira toutes les 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 d'Humira chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

Rectocolite hémorragique pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Humira chez les enfants de 4 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication.

Rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante.

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

Mode d'administration

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

Un flacon pédiatrique de 40 mg est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque 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 Humira. 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 Humira 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 histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du

traitement par Humira 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 Humira 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'Humira 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 Humira 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 Humira.

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 Humira. Des cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire (c'est-à-dire disséminée) ont été rapportées.

Avant l'instauration du traitement par Humira, 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 fauxnégatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.

En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement par Humira 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 Humira.

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

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 Humira.

Autres infections opportunistes:

Des infections opportunistes, incluant des infections fongiques invasives, ont été observées chez des patients traités par Humira. 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'Humira. 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 Humira 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 Humira. 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 Humira, 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, Humira doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Evénements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont Humira, 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 Humira les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente.

Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves associées à Humira ont rarement été rapportées et des réactions allergiques non graves imputables à Humira ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportés, après administration d'Humira. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Humira 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 Humira, 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 antiTNF. 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 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 Humira 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 Humira doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Humira 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 Humira 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 Humira (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 Humira. 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 pancytopénie 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 Humira. 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 Humira. L'arrêt du traitement par Humira 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 Humira.

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

Les patients sous Humira peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants. L'administration de vaccins vivants 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 Humira. Humira doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Humira est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Humira 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 Humira peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par Humira 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 Humira et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Humira 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'étanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'étanercept seul. En raison de la nature des effets indésirables observés avec le traitement par l'association étanercept 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 Humira est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par Humira 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 d'Humira 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 qu'Humira n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses.

Sujets âgés

La fréquence des infections graves chez les sujets traités par Humira âgés de plus de 65 ans (3,5 %) 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.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Humira a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique prenant Humira en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque Humira était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration d'Humira 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'Humira 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'Humira et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond biologiques et d'anti-TNFa»).

4.6 Fertilité et grossesse et allaitement

Grossesse

Pour Humira, il existe des données limitées sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

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

En raison de son effet inhibiteur sur le $TNF\alpha$, l'adalimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. L'administration d'adalimumab n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Chez les femmes traitées par l'adalimumab durant leur grosssesse, l'adalimumab peut traverser le placenta et passer dans le sang de leur enfant. En conséquence, ces enfants peuvent avoir un risque accru d'infetions. L'administration de vaccins vivants 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

On ignore si l'adalimumab est excrété dans le lait maternel ou s'il passe dans la circulation systémique après son administration.

Cependant, comme les immunoglobulines humaines passent dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins cinq mois après la dernière administration d'Humira.

<u>Fertilité</u>

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

Femmes en âge de procréer et contraception chez l'homme et la femme

Il est fortement recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Humira et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Humira.

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

Humira 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'Humira (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Humira a été étudié chez 8 308 patients dans des essais pivots contrôlés et en ouvert d'une durée de 60 mois ou 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 et de psoriasis. Les études contrôlées pivots portaient sur 5 420 patients ayant reçu Humira et 3 185 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 6,0 % chez les patients traités par Humira et de 5,7% chez les patients du groupe contrôle.

Résumé du profil de tolérance

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 Humira. Les antagonistes du TNF, tels qu' Humira affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'Humira.

Des effets hématologiques, neurologiques et autoimmuns sévères ont également été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopénie, 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

Effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent

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 (très fréquent $\geq 1/10$); fréquent $\geq 1/100$ à < 1/10); peu fréquent $\geq 1/1000$ à < 1/100; rare $\geq 1/10000$ à < 1/1000 et indéterminée – ne peut être estimée sur la base des données disponibles) dans le tableau 3 ci-dessous. 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 3 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, rhino- pharyngite 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⁾ .
	Indéterminé	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ¹). Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) ¹)
Affections hématologiques et du système	Très fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
lymphatique*		Anémie.
	Fréquent	Leucocytose. Thrombocytopénie.
	Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique.
	Rare	Pancytopénie.
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière).
	Peu fréquent	Sarcoïdose ¹⁾ . Vascularite.
	Rare	Anaphylaxie.
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.
	J	Conjonctivite.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		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. Epanchement pleural ¹⁾ .
	Rare	Fibrose pulmonaire ¹⁾ .
Affections gastro- intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales. Nausées et vomissements.
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-oesophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren.
	Peu fréquent	Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Rare	Perforation intestinale ¹⁾ .
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Elévation des enzymes hépatiques.
nopulse man es	Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie.
	Rare	Hépatite. Réactivation d'hépatite B ¹⁾ . Hépatite auto-immune ¹⁾ .
	Indéterminé	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	Erythème polymorphe ¹⁾ . Syndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ . Angioedème ¹⁾ . Vascularite cutanée ¹⁾ .
	Indéterminé	Aggravation des symptômes de dermatomyosite ¹⁾
Affections musculo- squelettiques et	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques.
systémiques	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.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
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. 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.
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.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions au point d'injection

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, 13,5 % des patients traités par Humira ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 7,6 % 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 Humira et de 1,44 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en nasopharyngites, infections de l'appareil respiratoire supérieur et infections des voies urinaires. La plupart des patients ont continué Humira après la guérison de l'infection.

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

Dans les études contrôlées et en ouvert avec Humira menés 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. histoplasmose disséminée ou

^{**} y compris les études d'extension en ouvert.

¹⁾ comprenant les données des notifications spontanées

histoplasmose 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 patient-années lors des études d'Humira 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 258,9 patient-années lors d'une étude avec Humira dans la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80 patient-années lors d'une étude avec Humira dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec Humira 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 et de rectocolite hémorragique, un taux (intervalle de confiance 95 %) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 6.0 (3.7 – 9.8) pour 1 000 patient-années parmi les 4 622 patients traités par Humira, a été observé versus un taux de 5,1 (2,4 - 10,7) pour 1 000 patient-années parmi les 2 828 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 5,1 mois pour les patients traités par Humira et de 4,0 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95 %) de cancers de la peau non mélanomes était de 9,7 (6,6 - 14,3) pour 1 000 patient-années pour les patients traités par Humira et de 5,1 (2,4 – 10,7) 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 2,6 (1,2-5,5) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par Humira et 0.7(0.1-5.2) 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 - 3,0) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par Humira et 1,5 (0,4 - 5,8) 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 3,4 ans incluant 5 727 patients et plus de 24 568 patient-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 8,8 pour 1 000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 10,3 pour 1 000 patient-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,4 pour 1 000 patient-années.

En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers est approximativement de 2,7 pour 1 000 patient-années de traitement. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,3 pour 1 000 patient-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 Humira et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3441 traités par Humira 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.

Evénements hépato-biliaires

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III d'Humira 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'ALT \geq 3 x N sont survenues chez 0,9% des patients traités par Humira et chez 0,9% des patients du groupe contrôle..

Dans l'essai clinique de phase III d'Humira chez les enfants et adolescents atteints de 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'ALT \geq 3 x N sont survenues chez 2,6 % des patients, tous étaient traités en association avec des immunosuppresseurs au début de l'étude.

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

Il n'a pas été observé d'élévations de l'ALT ≥ 3 x N dans l'étude de phase III d'Humira chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALT 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 rapportées 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 Humira et azathioprine/6-mercaptopurine comparativement à Humira 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 – <u>voir Annexe V</u>.

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

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 CI₅₀ de 0,1-0,2 nM).

Effets pharmacodynamiques

Après traitement par Humira 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 d'Humira 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 Humira 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 et de rectocolite hémorragique après traitement par Humira. 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 clinique

Polyarthrite rhumatoïde

Humira 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 d'Humira 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 anti-rhumatismal 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'Humira 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 anti-rhumatismal de fond avait échoué. Les patients ont été traités par 20 ou 40 mg d'Humira 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 anti-rhumatismal 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'Humira toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg d'Humira 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 Humira 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 anti-rhumatismal 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'Humira 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 Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, Humira 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.

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 Humira 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 4 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

Tableau 4 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo (pourcentage de patients)

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

^a Etude 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

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 Humira 40 mg toutes les 2 semaines, 114 patients ont poursuivi Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et Humira seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 5).

^b 40 mg Humira administré toutes les deux semaines

^c MTX = méthotrexate

^{**}p < 0,01, Humira *versus* placebo

Tableau 5 : Réponses ACR dans l'étude V sur la PR (pourcentage de patients)

Réponse	MTX n = 257	Humira n = 274	Humira/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 Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.
- b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney
- c. valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

A la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association Humira/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 Humira seul. Le traitement par l'association Humira/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate (p < 0,001) et à Humira 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).

Réponse radiographique

Dans l'étude III sur la PR, dans laquelle les patients traités par Humira 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 Humira associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate à 6 et 12 mois (voir tableau 6).

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'Humira 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'Humira 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 6 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III sur la PR

	Placebo/MTX ^a	HUMIRA/MTX 40 mg toutes les 2 semaines	Placebo/MTX- HUMIRA/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°
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

Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en terme de variation du score total de Sharp (voir tableau 7).

Tableau 7 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V sur la PR

	MTX n = 257 (intervalle de confiance 95 %)	Humira n = 274 (intervalle de confiance 95 %)	Humira/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 Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.
- b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney
- c. valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney

A 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 Humira/méthotrexate (respectivement 63,8 % et 61,2 %) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4 % et 33,5 %, p < 0,001) et Humira en monothérapie (respectivement 50,7 %, p < 0,002 et 44,5 %, p < 0,001).

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'Evaluation 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 52ème semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'Humira ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans

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

^c d'après les analyses de rang

^d JSN Joint Space Narrowing

les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'Humira, 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 Humira/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie d'Humira à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)

La tolérance et l'efficacité d'Humira 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 d'Humira 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'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'Humira, jusqu'à un maximum de 40 mg, toutes les deux semaines pendant 16 semaines. Le tableau 8 présente la distribution des patients par âge et doses minimales, médianes et maximales reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert.

Tableau 8 Distribution des patients par âge et doses d'adalimumab reçues pendant la phase de préinclusion en ouvert

Groupe d'âge	Nombre de patients au début de	Dose minimale, médiane et
	l'étude n (%)	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 Humira 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 9 Réponses ACR 30 Pédiatrique dans l'étude de l'AJI

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

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

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 Humira 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 Humira plus MTX qu'avec Humira en monothérapie. En tenant compte de ces résultats, Humira 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 d'Humira 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 Humira 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 concomittant par MTX, une plus faible proportion avait des corticoïdes ou des AINS.

A la semaine 12 et à la semaine 24, la réponse ACR30 Pédiatrique était de 93,5 % et de 90,0 %, respectivement, en utilisant les données observées. La proportion de patients avec ACR50/70/90 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 Pédiatique était maintenue jusqu'à 60 semaines dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui ont reçu Humira durant toute cette période. Globalement, 20 patients ont été traités pendant 60 semaines ou plus.

 $^{^{\}rm b} P = 0.015$

 $^{^{}c} P = 0.031$

Arthrite liée à l'enthésite

La tolérance et l'efficacité d'Humira 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'Humira 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 dosed'Humira 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 movenne de -62.6 % (variation médiane : -88.9 %) a été observée chez les patients traités par Humira 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 52 de 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.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Humira 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'Humira 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 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 Humira comparé au placebo. La première réponse significative a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue pendant 24 semaines (tableau 10).

Tableau 10 – Réponses d'efficacité de l'étude SA contrôlée contre placebo – Etude I Réduction des signes et symptômes

Réponse	Placebo	Humira
_	N=107	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 Humira et le placebo aux semaines 2, 12 et 24

Les patients traités par Humira 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, double-aveugle, contre placebo (II) de 82 patients adultes atteints d'une spondylarthrite ankylosante active.

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

Humira 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 spondyloarthrite axiale active sans signes radiographiques (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 Humira et de 6,5 chez les patients du groupe placebo) qui avaient présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins 1 AINS ou une contre-indication aux AINS.

A l'inclusion dans l'étude, 33 patients (18 %) étaient traités de façon concomitante par des DMARD et 145 patients (78 %) par des AINS. La période en double aveugle a été suivie d'une période en ouvert au cours de laquelle les patients ont reçu Humira 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 spondyloarthrite axiale active sans signes radiographiques chez les patients traités par Humira par rapport au placebo (Tableau 11).

^a ASsessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Tableau 11 Réponse d'efficacité dans l'étude spondyloarthrite axiale contrôlée contre placebo - Réduction des signes et symptômes

Double aveugle	Placebo	Humira
Réponse à la semaine 12	N=94	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 %**

^a ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

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 Humira ont présenté une amélioration significativement supérieure du score HAQ-S total et du score de la composante physique (PCS) du questionnaire SF-36 du début de l'étude à la semaine 12 par rapport au placebo.

Rhumatisme psoriasique

Humira, 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. A 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'Humira une semaine sur deux.

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

Tableau 12 : Réponse ACR des études contrôlées contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)

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

^{***} p < 0.001 pour toutes comparaisons entre Humira et le placebo

N/A ne s'applique pas (not applicable)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^{*} Résultat statistiquement significatif à p < 0.001

^{**} Résultat statistiquement significatif à p = 0.001

^{***} Résultat statistiquement significatif à p < 0.05

^{*} p < 0.05 pour toutes comparaisons entre Humira et le placebo

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 Humira ou sous placebo, et de la semaine 48, lorsque tous les patients recevaient Humira en ouvert. Un score total de Sharp modifié (modified Total Sharp Score, mTSS), incluant les articulations interphalangiennes 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, Humira a ralenti la vitesse de progression des atteintes articulaires périphériques, mesurée par les modifications du mTSS (moyenne \pm ET) 0.8 ± 2.5 dans le groupe placebo (à la semaine 24) contre 0.0 ± 1.9 ; (p< 0.001) dans le groupe Humira (à la semaine 48).

Chez 84% des 102 patients traités par Humira 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 Humira 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 d'Humira 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 d'Humira 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 1212 patients pendant trois périodes de traitement. Durant la période A, les patients recevaient un placebo ou Humira 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'Humira en ouvert une semaine sur deux. Les patients dont la réponse restait ≥ 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'Humira 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 d'Humira 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'Humira 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 Humira et le MTX au delà de 16 semaines de traitement. Chez les patients sous MTX ayant atteint une réponse ≥ 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 Humira 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 13 et 14).

Tableau 13 : étude I sur le psoriasis (REVEAL) Résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo N=398 n (%)	Humira 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, Humira vs. Placebo

Tableau 14 : étude II sur le psoriasis (CHAMPION) Résultats d'efficacité à 16 semaines

	Placebo	MTX	Humira 40 mg 1 sem/2
	N=53	N=110	N=108
	n (%)	n (%)	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:	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
Clair/minimal			

^a p<0,001 Humira vs. placebo

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 Humira (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 < 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 Humira pendant 52 semaines dans l'étude I et ont poursuivi le traitement par Humira 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,

^b p<0,001 Humira vs. méthotrexate

^c p<0.01 Humira vs. placebo

^d p<0,05 Humira vs. Méthotrexate

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 DLOI (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 %, l'évaluation effectuée 12 semaines après l'augmentation posologique a montré que 93 patients sur 349 (26,6 %) avaient atteint une réponse PASI 75.

L'étude III dans le psoriasis (REACH) a comparé l'efficacité et la tolérance d'Humira versus placebo chez 71 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'Humira suivi par 40 mg toutes les 2 semaines (en commencant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. A la semaine 16, une proportion statistiquement significative plus importante de patients ayant recu Humira ont atteint un PGA « clair » ou « pratiquement clair » pour les mains et/ou les pieds par rapport à ceux qui ont recu le placebo (30,6 % versus 4,3 %, respectivement [p=0,014]).

Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

L'efficacité d'Humira a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée en double ayeugle 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 \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 recu Humira 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 Humira 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par rapport aux patients randomisés dans le groupe Humira 0,4 mg/kg toutes les deux semaines ou le MTX.

Tableau 15 : Psoriasis en plaques pédiatrique – Résultats d'efficacité à 16 semaines

	MTX ^a N = 37	Humira 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, Humira 0,8 mg/kg <i>versus</i> MT	X.	

p = 0.083, Humira 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.

Maladie de Crohn

La tolérance et l'efficacité d'Humira 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'Humira 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'Humira 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. A 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 \geq 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 16

Tableau 16 : Induction d'une rémission clinique et d'une réponse (pourcentage de patients)

	Etude I sur la MC : patients naïfs d'infliximab		Etude II sur la MC : patients précédemment traités par l'infliximab		
	Placebo Humira Humira N = 74 80/40 mg 160/80 mg N = 75 N = 76		Placebo N = 166	Humira 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 Humira *versus* placebo

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 17. 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.

^{*} p < 0.001

^{**} p < 0.01

Tableau 17 : Maintien de la rémission clinique et de la réponse (pourcentage de patients)

	Placebo	40 mg d'Humira toutes les deux semaines	40 mg d'Humira 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 Humira *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43 % des patients recevant un traitement d'entretien par Humira 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 Humira 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.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance d'Humira dans le traitement d'induction et le traitement d'entretien à des doses déterminées en fonction du poids (< 40 kg ou \ge 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.

^{**} p < 0.02 pour Humira *versus* placebo, comparaisons combinées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

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 $2 \text{ pour les patients de poids} \ge 40 \text{ kg}$ 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 18.

Tableau 18 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 $PCDAI \le 10$.

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 19. Les taux d'arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs sont présentés dans le tableau 20.

Tableau 19 Etude sur la MC pédiatrique			
	Rémission et réponse o	linique (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 <i>versus</i> dose faible.			

Tableau 20 Etude sur la MC pédiatrique Arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs et fermeture des fistules

	Dose standard 40/20 mg toutes les	Dose faible 20/10 mg toutes les	Valeur de <i>p</i> ¹
	deux semaines	deux semaines	
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 immunomodulateurs ²	N = 60	N = 57	
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fermeture des fistules ³	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

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).

Rectocolite hémorragique

La tolérance et l'efficacité de doses multiples d'Humira ont été évaluées chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sousscore 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'Humira à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2, soit 80 mg d'Humira 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'Humira 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'Humira 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 Humira 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 21.

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

Tableau 21
Réponse, rémission et cicatrisation de la muqueuse dans l'étude II sur la RCH
(Pourcentage de patients)

Placebo	40 mg d'HUMIRA toutes les deux semaines
N = 246	N = 248
18 %	30 %*
9 %	17 %*
15 %	25 %*
6% (N = 140)	13 % * (N = 150)
12 %	24 %**
4 %	8 %*
11 %	19 %*
	N = 246 18 % 9 % 15 % 6 % (N = 140)

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 $\geq 30\%$ 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;

Parmi les patients ayant une réponse clinique à la 8^{ème} 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 liées 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 sur la RCH, le traitement par l'adalimumab entraînait des améliorations du score du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ).

^{*}p < 0.05 pour Humira *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^{**}p < 0,001 pour Humira *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Immunogénicité

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.

Des dosages répétés des anticorps anti-adalimumab ont été faits chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde des études I, II et III, pendant la période de 6 à 12 mois. Dans les essais pivots, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 5,5 % (58/1053) des patients traités avec l'adalimumab, contre 0,5 % (2/370) des patients sous placebo. Chez les patients ne recevant pas simultanément du méthotrexate, la fréquence a été de 12,4 %, contre 0,6 % lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, des anticorps anti-adalimumab ont été détectés chez 15, 8% (27/171)des patients traités par l'adalimumab. Chez les patients n'ayant pas reçu simultanément le méthotrexate, l'incidence a été de 25,6 % (22/86) versus 5,9 % (5/85) lorsque l'adalimumab était administré en traitement adjuvant du méthotrexate.

Chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite, des anticorps anti-adalimumab ont été détectés chez 10,9 % (5/46) des patients traités par l'adalimumab. Chez les patients n'ayant pas reçu simultanément le méthotrexate, l'incidence a été de 13,6 % (3/22) versus 8,3 % (2/24) lorsque l'adalimumab était administré en traitement adjuvant du méthotrexate.

Chez les patients présentant un rhumatisme psoriasique, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 38 des 376 patients (10 %) traités avec l'adalimumab. Chez les patients ne recevant pas simultanément de méthotrexate, la fréquence était de 13,5 % (24 patients sur 178) contre 7 % (14 patients sur 198) lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 17 des 204 patients (8,3 %) traités avec l'adalimumab. Chez les patients ne recevant pas simultanément de méthotrexate, la fréquence était de 16 patients sur 185 (8,6 %) comparé à 1 patient sur 19 (5,3 %) lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 7 des 269 patients (2,6 %) et chez 19 des 487 patients (3,9 %) atteints de rectocolite hémorragique.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 77 des 920 patients (8,4 %) traités par l'adalimumab en monothérapie.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par adalimumab en monothérapie à long terme et qui ont participé à une étude d'interruption de traitement puis de retraitement, le taux d'anticorps anti-adalimumab après retraitement (11 des 482 patients, 2,3 %) était similaire au taux observé avant l'interruption de traitement (11 des 590 patients, 1,9 %).

Chez les enfants et adolescents atteints de psoriasis, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 5 des 38 patients (13 %) traités par l'adalimumab 0,8 mg/kg en monothérapie.

Les études d'immunogénicité étant spécifiques du produit, une comparaison des taux d'anticorps enregistrés avec ceux d'autres produits est sans objet.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation àl'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Humira dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Humira dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique, voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

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 (jusqu'à 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 $5,6\pm5,6\,\mu\text{g/ml}$ (CV 102 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de $10,9\pm5,2\,\mu\text{g/ml}$ (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 $6,0\pm6,1~\mu g/ml$ (CV 101 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de $7,9\pm5,6~\mu g/ml$ (CV 71,2 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée d'une dose de 24 mg/m² (jusqu'à une dose maximale 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 $8,8\pm6,6\,\mu\text{g/ml}$ lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de $11,8\pm4,3\,\mu\text{g/ml}$ en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

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.

Après administration sous-cutanée de 0.8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale 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 $7.4 \pm 5.8 \ \mu \text{g/mL}$ (CV 79 %).

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la dose de charge de 80 mg d'Humira à la semaine 0 suivie de 40 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales

d'adalimumab d'environ 5,5 μ g/ml pendant la période d'induction. Une dose de charge de 160 mg d'Humira à la semaine 0 suivie de 80 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12 μ g/ml pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 7 μ g/ml ont été obtenues chez des patients atteints de la maladie de Crohn ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'Humira 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 (160/80 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'Humira à la semaine 0 suivie de 80 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ $12~\mu g/ml$ pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ $8~\mu g/ml$ ont été observées chez des patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu une dose d'entretien de 40~mg d'Humira toutes les deux semaines.

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.

Humira 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 administration répétée 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 cynomologus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe); elle n'a pas révélé de signe de foeto-toxicité de l'adalimumab. Ni une étude du pouvoir carcinogène, ni une évaluation standard sur la fertilité et la toxicité post-natale n'ont 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

Mannitol
Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium
Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium
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

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Un stylo prérempli d'Humira peut être maintenu en dehors du réfrigérateur (entre 8°C et 25°C) pendant 14 jours maximum à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit être jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Humira 40 mg solution injectable en stylo pré-rempli unidose destiné à l'utilisation par le patient, contenant une seringue préremplie. La seringue présente dans le stylo est en verre de type I munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille avec un capuchon protecteur d'aiguille (élastomère thermoplastique).

Boîtes de:

- 1 stylo prérempli avec un tampon d'alcool sous plaquette thermoformée.
- 2 stylos préremplis avec chacun un tampon d'alcool sous plaquette thermoformée.
- 4 stylos préremplis avec chacun un tampon d'alcool sous plaquette thermoformée.
- 6 stylos préremplis avec chacun un tampon d'alcool sous plaquette thermoformée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Humira 40 mg, solution injectable ne contient pas de conservateurs. 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

AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni

8. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/256/007 EU/1/03/256/008 EU/1/03/256/009 EU/1/03/256/010

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

Date de la première autorisation : 8 Septembre 2003 Date du dernier renouvellement : 8 Septembre 2008

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

(MM/AAAA)

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S)
 D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
 RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

A. FABRICANTS DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

AbbVie Bioresearch Center 100 Research Drive Worcester MA 01605 USA

et

AbbVie Biotechnology Ltd. Road N° 2, Km. 59.2 Barceloneta Puerto Rico 00617

et

Lonza Biologics Porriño,S.L A Relva s/n 36400 O Porriño Pontevedra, Spain

et

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd 35 Tuas South Ave 6 Singapore 637377

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AbbVie Biotechnology GmbH Max-Planck-Ring 2 D-65205 Wiesbaden Allemagne

et

AbbVie Biotechnology GmbH Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Allemagne

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 DELIVRANCE 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 MARCHE

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités 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.

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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Le titulaire d'AMM devra s'assurer qu'un programme éducatif est mis en place pour les indications approuvées. Ce programme doit permettre aux prescripteurs d'être mis au courant :

- des risques d'infections graves, sepsis, tuberculose et autres infections opportunistes
- du risque d'insuffisance cardiaque
- du risque de maladie démyélinisante du système nerveux central
- du risque de cancers
- la Carte de Surveillance doit être donnée aux patients utilisant Humira.

ANNEXE III ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI COMPRENANT 2 BOITES DE FLACON.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HUMIRA 40 mg/0,8 ml solution injectable pour usage pédiatrique. Adalimumab.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Contient 2 boîtes, chacune pour une injection unique.

Chaque boîte contient:

- 1 flacon contenant 40 mg d'adalimumab pour usage pédiatrique.
- 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.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANIS

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 PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENIS NON UTILISÉS OU DES DÉCHEIS PROVENANT DE CES MÉDICAMENIS S'IL Y A LIEU
11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni
12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
EU/1/03/256/001
13. NUMERO DU LOT
Lot:
14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
Médicament soumis à prescription médicale
15. INDICATIONS D'UTILISATION
16. INFORMATIONS EN BRAILLE
Humira 40 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HUMIRA 40 mg/0,8 ml solution injectable pour usage pédiatrique. Adalimumab.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

- 1 flacon contenant 40 mg d'adalimumab pour usage pédiatrique.
- 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.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Chaque élément est à usage unique.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

	ver au réfrigérateur (2°C - 8°C).
Ne pas co	
	r le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
	ÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON ILISÉS OU DES DÉCHEIS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A EU
	OM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE ARCHÉ
AbbVie L	.td
Maidenhe	ead
SL6 4XE	
Royaume	-Uni
12. NU	MÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
12. 110.	MERO(B) D MOTORISMINION DE MISE SOR LE MEROLE
EU/1/03/2	256/001
10 NT	
13. NU	MÉRO DU LOT
Lot	
L0t	
14. CO	ONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
Médicamo	ent soumis à prescription médicale
15. INI	DICATIONS D'UTILISATION
13, 111	DICATIONS D UTILISATION
16. IN	FORMATIONS EN BRAILLE
Humira 40	$0~\mathrm{mg}$

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETTE DU FLACON.
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT
HUMIRA 40 mg/0 ,8 ml, solution injectable. Voie sous-cutanée.
Adalimumab
2. MODE D'ADMINISTRATION
3. DATE DE PÉREMPTION
EXP {MM/AAAA}.
4. NUMÉRO DE LOT
Lot:
5. CONTENU EN POIDS VOLUME OU UNITÉ
40 mg/0,8 ml.
6. AUTRES
A usage unique

EMBALLAGE EXTERIEUR. 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT HUMIRA 40 mg solution injectable en seringue préremplie. Adalimumab. 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) Une seringue préremplie de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab. 3. LISTE DES EXCIPIENTS Excipients : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information. 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU 1 seringue préremplie contenant 40 mg d'adalimumab. 1 tampon d'alcool. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION 5. Voie sous-cutanée. Lire la notice avant utilisation. 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE 7. A usage unique.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

DATE DE PÉREMPTION

8.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) Ne pas congeler.
Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.
Company la paris de la Parakalla de artérios à Palai de la barrière
Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENIS NON UTILISÉS OU DES DÉCHEIS PROVENANT DE CES MÉDICAMENIS S'IL Y A LIEU
11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ
AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Royaume-Uni
12 NUMÉDO(C) DIALIDODICATION DE MICE CUD I E MADCHÉ
12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
EU/1/03/256/002
13. NUMÉRO DU LOT
Lot:
Lot
14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
Maliana de la comita del comita de la comita del la comita del la comita del la comita de la comita del la comita de la comita de la comita del la comita del la comita de la comita del la comita
Médicament soumis à prescription médicale.
15 INDICATIONS DIFFILISATION
15. INDICATIONS D'UTILISATION
16. INFORMATIONS EN BRAILLE
AND AND CARLEST OF THE PROPERTY OF THE PROPERT
Humira 40 mg

EMBALLAGE EXTERIEUR. 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT HUMIRA 40 mg solution injectable en seringue préremplie. Adalimumab. 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) Une seringue préremplie de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab. 3. LISTE DES EXCIPIENTS Excipients : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information. 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU 2 seringues préremplies contenant chacune 40 mg d'adalimumab. 2 tampons d'alcool. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION 5. Voie sous-cutanée. Lire la notice avant utilisation. 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS Tenir hors de vue et de la portée des enfants. 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE A usage unique.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

DATE DE PÉREMPTION

8.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.
Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENIS NON UTILISÉS OU DES DÉCHEIS PROVENANT DE CES MÉDICAMENIS S'IL Y A LIEU
11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni
12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
EU/1/03/256/003
13. NUMÉRO DU LOT
Lot:
14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
Médicament soumis à prescription médicale.
15. INDICATIONS D'UTILISATION
16. INFORMATIONS EN BRAILLE
Humira 40 mg

EMBALLAGE EXTERIEUR. 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT HUMIRA 40 mg solution injectable en seringue préremplie. Adalimumab. 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) Une seringue préremplie de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab. 3. LISTE DES EXCIPIENTS Excipients : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information. 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU 4 seringues préremplies contenant chacune 40 mg d'adalimumab. 4 tampons d'alcool. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION 5. Voie sous-cutanée. Lire la notice avant utilisation. 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

A usage unique.

EXP {MM/AAAA}

8.

DATE DE PÉREMPTION

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.
se referer a la notice pour les autres conditions de conservation.
Conserver les seringues 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
AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Royaume-Uni
12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
EU/1/03/256/004
13. NUMÉRO DU LOT
Lot:
14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
Médicament soumis à prescription médicale.
Nedeclinent Sodinis a preseription medicale.
15. INDICATIONS D'UIILISATION
13. IIDICATIONS D CITEISATION
16. INFORMATIONS EN BRAILLE
AND ALL CARLES AND LAY DIVISIONE
Humira 40 mg

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT 1. HUMIRA 40 mg solution injectable en seringue préremplie. Adalimumab. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) 2. Une seringue préremplie de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab. 3. LISTE DES EXCIPIENTS Excipients: mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information. 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU 6 seringues préremplies contenant chacune 40 mg d'adalimumab. 6 tampons d'alcool. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION 5. Voie sous-cutanée. Lire la notice avant utilisation. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE 6. CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE 7. A usage unique. 8. DATE DE PÉREMPTION

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.
Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENIS NON UTILISÉS OU DES DÉCHEIS PROVENANT DE CES MÉDICAMENIS S'IL Y A LIEU
11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni
12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
EU/1/03/256/005
13. NUMÉRO DU LOT
Lot:
14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
Médicament soumis à prescription médicale.
15. INDICATIONS D'UTILISATION
16. INFORMATIONS EN BRAILLE
Humira 40 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
CONTRE-EIIQUETTE.
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT
HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie. Adalimumab.
2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
AbbVie Ltd.
3. DATE DE PÉREMPTION
EXP {MM/AAAA}.
4. NUMÉRO DE LOT
Lot:
5. AUTRES

Pour les conditions de conservation, voir la notice.

A usage unique.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
PRIMAIRES
ETIQUETTES DES SERINGUES.
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT
HUMIRA 40 mg, solution injectable.
Voie sous-cutanée. Adalimumab
2. MODE D'ADMINISTRATION
3. DATE DE PÉREMPTION
EXP {MM/AAAA}.
4. NUMÉRO DE LOT
Lot:
5. CONTENU EN POIDS VOLUME OU UNITÉ
40 mg/0,8 ml.
6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE EXTERIEUR.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HUMIRA 40 mg solution injectable en seringue préremplie avec protège-aiguille. Adalimumab.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie avec protège -aiguille de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie contenant 40 mg d'adalimumab.

1 tampon d'alcool.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A usage unique.

8. DATE DE PÉREMPTION

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.
Se referer à la notice pour les autres conditions de conservation.
Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENIS NON UTILISÉS OU DES DÉCHEIS PROVENANT DE CES MÉDICAMENIS S'IL Y A LIEU
11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
AbbVie Ltd
Maidenhead
SL64XE
Royaume-Uni
·
12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
EU/1/02/056/006
EU/1/03/256/006
13. NUMÉRO DU LOT
Lot:
14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
Médicament soumis à prescription médicale.
15. INDICATIONS D'UTILISATION
16. INFORMATIONS EN BRAILLE
Humira 40 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS CONTRE ETIQUETTE
CONTRE-ETIQUETTE.
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT
HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protège-aiguille. Adalimumab.
2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
AbbVie Ltd.
3. DATE DE PÉREMPTION
EXP {MM/AAAA}.
4. NUMÉRO DE LOT
Lot:
5. AUTRES

Pour les conditions de conservation, voir la notice.

A usage unique.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE DE LA SERINGUE.
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT
HUMIRA 40 mg, solution injectable.
Voie sous-cutanée. Adalimumab
2. MODE D'ADMINISTRATION
3. DATE DE PÉREMPTION
EXP {MM/AAAA}.
4. NUMÉRO DE LOT
Lot:
5. CONTENU EN POIDS VOLUME OU UNITÉ
40 mg/0,8 ml.
6. AUTRES

DENOMINATION DU MEDICAMENT 1. HUMIRA 40 mg solution injectable en stylo prérempli. Adalimumab. 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) Un stylo prérempli de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab. LISTE DES EXCIPIENTS 3. Excipients: mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU 4. 1 stylo prérempli contenant 40 mg d'adalimumab. 1 tampon d'alcool 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION Voie sous-cutanée. Lire la notice avant utilisation. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE 6. CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS Tenir hors de vue et de la portée des enfants. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE 7. A usage unique. DATE DE PEREMPTION 8.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (enter 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation. Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENIS NON UTILISÉS OU DES DÉCHEIS PROVENANT DE CES MÉDICAMENIS S'IL Y A LIEU
11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni
12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
13. NUMÉRO DU LOT
Lot:
14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
Médicament soumis à prescription médicale
15. INDICATIONS D'UTILISATION
16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humira 40 mg

DENOMINATION DU MEDICAMENT 1. HUMIRA 40 mg solution injectable en stylo prérempli. Adalimumab. 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) Un stylo prérempli de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab. LISTE DES EXCIPIENTS 3. Excipients: mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU 4. 2 stylos préremplis contenant 40 mg d'adalimumab. 2 tampons d'alcool. 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION Voie sous-cutanée. Lire la notice avant utilisation. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE 6. CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE 7. A usage unique. DATE DE PEREMPTION 8.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.
Conserver les stylos préremplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENIS NON UTILISÉS OU DES DÉCHEIS PROVENANT DE CES MÉDICAMENIS S'IL Y A LIEU
11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni
12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
13. NUMERO DU LOT
Lot:
14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
Médicament soumis à prescription médicale
15. INDICATIONS D'UTILISATION
16. INFORMATIONS EN BRAILLE
Humira 40 mg

EMBALLAGE EXTERIEUR. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT HUMIRA 40 mg solution injectable en stylo prérempli. Adalimumab. 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) Un stylo prérempli de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab. 3. LISTE DES EXCIPIENTS Excipients : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information. 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU 4 stylos préremplis contenant 40 mg d'adalimumab. 4 tampons d'alcool. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION 5. Voie sous-cutanée. Lire la notice avant utilisation. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE 6. CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS Tenir hors de vue et de la portée des enfants. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE 7. A usage unique. 8. DATE DE PÉREMPTION

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.
Conserver les stylos préremplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENIS NON UTILISÉS OU DES DÉCHEIS PROVENANT DE CES MÉDICAMENIS S'IL Y A LIEU
11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni
12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
13. NUMÉRO DU LOT
Lot:
14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
Médicament soumis à prescription médicale
15. INDICATIONS D'UTILISATION
16. INFORMATIONS EN BRAILLE
Humira 40 mg

EMBALLAGE EXTERIEUR. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT HUMIRA 40 mg solution injectable en stylo prérempli. Adalimumab. 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) Un stylo prérempli de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab. 3. LISTE DES EXCIPIENTS Excipients : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information. 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU 6 stylos préremplis contenant 40 mg d'adalimumab. 6 tampons d'alcool. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION 5. Voie sous-cutanée. Lire la notice avant utilisation. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE 6. CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE 7. A usage unique. 8. DATE DE PÉREMPTION

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.
Conserver les stylos préremplis dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENIS NON UTILISÉS OU DES DÉCHEIS PROVENANT DE CES MÉDICAMENIS S'IL Y A LIEU
11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni
12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
13. NUMÉRO DU LOT
Lot:
14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
Médicament soumis à prescription médicale
15. INDICATIONS D'UTILISATION
16. INFORMATIONS EN BRAILLE
Humira 40 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS
ETIQUETAGE DE LA PLAQUETTE.
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT
HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli.
Adalimumab
2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
AbbVie Ltd.
3. DATE DE PÉREMPTION
EXP {MM/AAAA}.
4. NUMÉRO DE LOT
" TONDE DE LOT
Lot:
5. AUTRES
o. none

Pour les conditions de conservation, voir la notice.

A usage unique.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETTE DU STYLO
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT
HUMIRA 40 mg, solution injectable. Voie sous-cutanée. Adalimumab
2. MODE D'ADMINISTRATION
3. DATE DE PÉREMPTION
EXP {MM/AAAA}.
4. NUMÉRO DE LOT
Lot:
5. CONTENU EN POIDS VOLUME OU UNITÉ
40 mg/0,8 ml.
6. AUTRES

TEXTE DES STICKERS (inclus dans la boîte)

HUMIRA

Coller les étiquettes jointes sur votre calendrier, pour vous rappeler la date de votre prochaine dose.

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Humira 40 mg/0,8 ml, solution injectable pour usage pédiatrique Adalimumab

Veuillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant ne prenne 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 qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on administre Humira à votre enfant et pendant le traitement. Vous ou votre enfant devez conserver cette carte.
- 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'Humira et dans quel cas est-il utilisé
- 2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne prenne Humira
- 3. Comment utiliser Humira
- 4. Quels sont les effets indésirables éventuels
- 5. Comment conserver Humira
- 6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humira et dans quel cas est-il utilisé?

Humira contient de l'adalimumab, un agent immunosuppresseur sélectif.

Humira est destiné au traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants âgés de 2 à 17 ans, de l'arthrite liée à l'enthésite chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, de la maladie de Crohn chez les enfants âgés de 6 à 17 ans et du psoriasis en plaques chez les enfants âgés de 4 à 17 ans. C'est un médicament qui diminue le processus inflammatoire de ces maladies. Le principe actif, adalimumab, est un anticorps monoclonal humain produit par culture cellulaire. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines uniques.

L'adalimumab se lie à une protéine spécifique (facteur de nécrose tumorale ou TNF α) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires telles que l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, l'arthrite liée à l'enthésite, la maladie de Crohn et le psoriasis en plaques.

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.

Humira est utilisé pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite.

On pourra d'abord prescrire à votre enfant d'autres traitements de fond tel que du méthotrexate. Si votre enfant répond insuffisamment à ces traitements, on lui prescrira Humira pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou l'arthrite liée à l'enthésite.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif. Humira est indiqué pour le traitement de la maladie de Crohn chez les enfants âgés de 6 à 17 ans. On prescrira d'abord d'autres

médicaments à votre enfant. Si votre enfant répond insuffisamment à ces traitements, on lui prescrira Humira pour diminuer les signes et symptômes de la maladie de Crohn.

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges croûteuses couvertes de squames argentés. 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.

Humira 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.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne prenne Humira ?

N'utilisez jamais Humira

- 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 grave, y compris une tuberculose active (voir "Avertissements et précautions"). Il est important de signaler à votre 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 grave. Il est important d'informer votre médecin si votre enfant a ou a eu des problèmes cardiaques sévères (voir "Avertissements et précautions").

Avertissements et précautions

- Adressez-vous au médec in de votre enfant ou à votre pharmacien avant de prendre Humira.
- Si votre enfant présente des réactions allergiques symptomatiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Humira et contactez votre médecin immédiatement.
- 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 Humira. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Votre enfant peut développer plus facilement des infections au cours du traitement par Humira. Ce risque peut augmenter si sa fonction pulmonaire est altérée. Ces infections peuvent être graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries ou autres infections opportunistes et septicémie, qui peuvent dans de rares cas 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 Humira.
- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Humira, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose chez votre enfant avant de débuter le traitement. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant les antécédents médicaux de votre enfant et les examens de dépistage appropriés (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.

- Avertissez votre médecin si votre enfant habite ou voyage dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose sont endémiques.
- Avertissez votre médecin si votre enfant a des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.
- Avertissez votre médecin si votre enfant est porteur du virus de l'hépatite B (VHB), s'il a une hépatite B active 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. Humira peut entraîner une réactivation du 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 du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.
- Il est important de signaler à votre médecin si votre enfant présente des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.
- Si votre enfant doit subir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médec in qu'il est traité par Humira. Votre médec in peut recommander d'arrêter momentanément le traitement par Humira.
- Si votre enfant a une maladie démyélinisante telle que la sclérose en plaques, votre médecin évaluera s'il doit recevoir Humira.
- Certains vaccins peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Humira. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Chez les enfants, il est recommandé si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant le début du traitement par Humira. Si vous avez reçu Humira alors que vous étiez 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 Humira pendant votre grossesse; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.
- Si votre enfant a une insuffisance cardiaque légère et qu'il est traité par Humira, 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 Humira.
- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident l'organisme de votre enfant à lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si votre enfant a une fièvre qui ne disparaît pas, des contusions ou s'il saigne très facilement ou semble très pâle, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.
- Il y a eu de très rares cas de certaines sortes de cancers chez des enfants et des adultes traités par Humira ou par d'autres anti-TNF. 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 type de cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un type de cancer qui touche le sang et la moelle osseuse). Si votre enfant est traité par Humira, 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 Humira. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si votre enfant prend de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Humira. De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant Humira. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions 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. Si votre enfant souffre de BPCO ou est un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médec in si un traitement par un anti-TNF est adapté pour votre enfant.

Enfants et adolescents

- Vaccinations : si possible, votre enfant doit être à jour de toutes ses vaccinations avant d'utiliser Humira.
- Ne donnez pas Humira à des enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avant l'âge de 2 ans.

Autres médicaments et Humira

Informez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien si votre enfant prend ou a pris récemment ou pourrait prendre tout autre médicament.

Humira 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), corticoïdes ou médicaments de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Votre enfant ne doit pas prendre Humira en association avec des médicaments contenant le principe actif, anakinra ou abatacept. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

Humira avec des aliments et boissons

Puisqu'Humira est injecté sous la peau (en sous-cutané), il n'y a pas d'effets des aliments et des boissons.

Grossesse et allaitement

Les effets de l'adalimumab chez la femme enceinte ne sont pas connus, aussi l'utilisation d'Humira chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Votre fille doit éviter toute grossesse et une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par Humira et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement. Si votre fille tombe enceinte, vous devez consulter votre médecin.

On ne sait pas si Humira passe dans le lait maternel.

Si votre fille allaite, elle doit arrêter l'allaitement pendant le traitement par Humira et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement. Si vous avez reçu Humira 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 eu Humira pendant

votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins (pour plus d'informations, voir paragraphe sur la vaccination).

Si vous pensez que votre fille est enceinte ou envisage d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Humira peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Humira.

3. Comment utiliser Humira

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions du médecin de votre enfant ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès du médecin de votre enfant ou de votre pharmacien en cas de doute ou si vous avez des questions.

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire dépend de la taille et du poids de votre enfant. Le médecin de votre enfant vous indiquera la dose correcte à utiliser.

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 13 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 40 mg toutes les deux semaines.

Enfants atteints d'arthrite liée à l'enthésite

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 6 à 17 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite dépend de la taille et du poids de l'enfant.

Enfants ou adolescents atteints de maladie de Crohn

Enfants ou adolescents 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 (en 2 injections le même jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. En fonction de la réponse de votre enfant au traitement, son médec in pourra augmenter la posologie à 20 mg toutes les semaines.

Enfants ou adolescents pesant 40 kg et plus:

La posologie initiale habituelle est de 80 mg, suivie de 40 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, le médecin de votre enfant pourra lui prescrire une dose initiale de 160 mg (en 4 injections le même jour ou en 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), suivie de 80 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. En fonction de la réponse de votre enfant au traitement, son médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines.

Humira est également disponible en stylo de 40 mg et en seringue préremplie de 40 mg pour les patients qui doivent recevoir une dose entière de 40 mg.

Enfants ou adolescents atteints de psoriasis

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques dépend du poids de votre enfant. Le médecin de votre enfant vous indiquera la dose correcte à utiliser.

Mode et voie d'administration

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

Instructions pour la préparation et l'injection d'Humira

Les instructions suivantes expliquent comment injecter Humira.

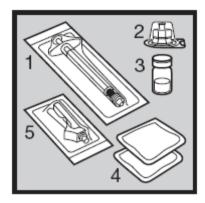
Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Le médecin de votre enfant vous indiquera la technique d'auto-injection et la quantité à administrer à votre enfant. Ne faites pas l'injection à votre enfant si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection d'Humira. 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.

1) Préparation

- Vérifiez que vous connaissez la quantité (volume) exacte à administrer. Si vous ne connaissez pas la quantité, **ARRETEZ A CETTE ETAPE** 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.
 - une seringue de 1 ml (1)
 - un adaptateur pour flacon (2)
 - un flacon d'Humira solution injectable pour usage pédiatrique (3)
 - deux tampons d'alcool (4)
 - une aiguille (5)



• Humira se présente sous forme de liquide limpide et incolore. **NE PAS UTILISER** si la solution est trouble, jaunie ou si elle contient des flocons ou des particules.

2) Préparation de la dose d'Humira pour l'injection

Manipulation générale : **NE PAS ELIMINER** les éléments utilisés avant que l'injection ne soit terminée.

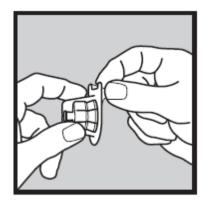
• Préparez l'aiguille en ouvrant partiellement l'emballage à partir de l'extrémité la plus proche du raccord jaune de la seringue. L'emballage ne doit être retiré que sur la longueur suffisante pour découvrir le raccord jaune de la seringue. Posez l'emballage avec le côté transparent vers le haut.



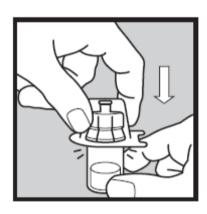
• Retirez le capuchon en plastique blanc du flacon pour voir le haut du bouchon du flacon.

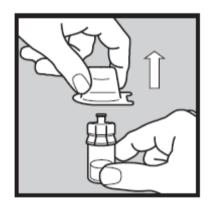


- Utilisez un des tampons d'alcool pour nettoyer le bouchon du flacon. **NE TOUCHEZ PAS** le bouchon du flacon après l'avoir nettoyé avec le tampon d'alcool.
- Retirez l'emballage de l'adaptateur pour flacon mais ne sortez pas l'adaptateur.



- 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.

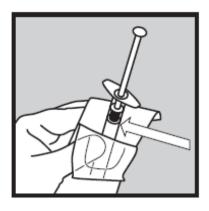




- Préparez la seringue en ouvrant partiellement l'emballage à partir de l'extrémité la plus proche du piston blanc.
- Ouvrez l'emballage transparent sur une longueur suffisante pour découvrir le piston blanc, mais ne sortez pas la seringue de son emballage.
- Tenez l'emballage de la seringue et tirez **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.

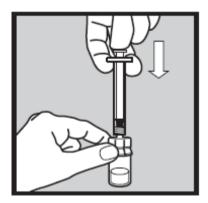


Dose + 0.1 mL

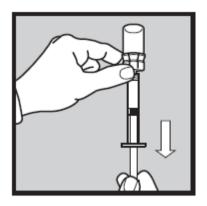
- N'UTILISEZ PAS le piston blanc pour sortir la seringue de l'emballage. Tenez la seringue au niveau de la zone graduée et sortez-la de son emballage. A aucun moment la seringue NE DOIT ETRE POSEE.
- En tenant fermement l'adaptateur du flacon, insérez l'embout de la seringue dans l'adaptateur et d'une 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.



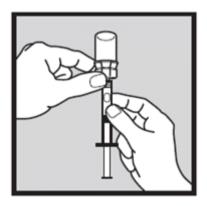
• En tenant le flacon, poussez à fond sur le piston blanc. Cette étape est importante pour obtenir la dose correcte. Tenez le piston blanc et retournez le flacon et la seringue.



• 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. A 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.

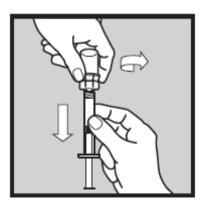


• Si vous remarquez qu'il reste des bulles ou des couches d'air dans la solution présente dans la seringue, vous pouvez répéter cette manœuvre jusqu'à trois fois. **N'AGITEZ PAS** la seringue.

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 POUSSEZ PAS** le piston blanc au-delà du repère de la dose.

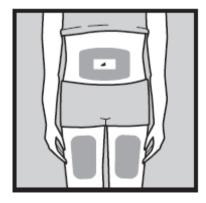
- Par exemple, si la dose prescrite est de 0,5 ml, **NE POUSSEZ PAS** le piston blanc au-delà du repère 0,5 ml.
- Vérifiez que le volume restant dans la seringue correspond au minimum au volume de la dose prescrite. Si le volume restant est inférieur à celui de la dose prescrite, **N'UTILISEZ PAS** la seringue et contactez votre pharmacien.
- A 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. **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.

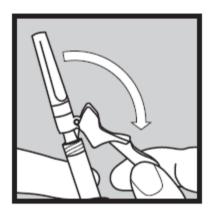


- Ne pas injecter à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée. Cela pourrait indiquer la présence d'une infection et vous devez donc contacter votre médecin.
- Pour diminuer le risque d'infection, nettoyer le site d'injection avec l'autre tampon d'alcool.

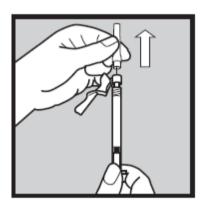
Ne touchez plus cet endroit avant l'injection.

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.



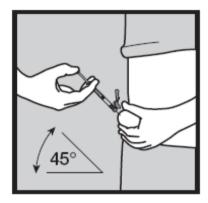
• Retirez le capuchon transparent de l'aiguille en le tirant avec l'autre main.



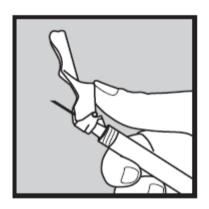
- L'aiguille est propre.
- **NE TOUCHEZ PAS** l'aiguille.
- **NE POSEZ PAS** la seringue après avoir retiré le capuchon transparent de l'aiguille.
- **N'ESSAYEZ PAS** de replacer le capuchon transparent sur l'aiguille.
- Tenez la seringue à la hauteur des yeux avec l'aiguille vers le haut pour voir nettement 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.

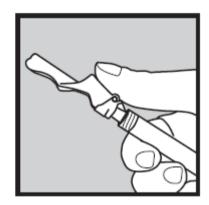
Injection d'HUMIRA

- Avec votre main libre, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli en tirant vers le haut
- 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.

Elimination 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.

Si vous avez injecté plus d'Humira que vous n'auriez dû:

Si vous avez injecté, accidentellement, un volume plus important de solution d'Humira ou si vous avez injecté Humira plus souvent que le médecin de votre enfant l'avait prescrit, contactez le médecin de votre enfant et dites lui que votre enfant en a reçu plus qu'il n'aurait dû. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament ou le flacon, même vide.

Si vous avez injecté moins d'Humira que vous n'auriez dû:

Si vous avez injecté accidentellement un volume moins important de solution d'Humira ou si vous avez injecté Humira moins souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin 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 Humira:

Si vous oubliez d'administrer une injection à votre enfant, vous devez injecter la dose d'Humira dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez à votre enfant la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

Si votre enfant arrête d'utiliser Humira

La décision d'arrêter d'utiliser Humira doit être discutée avec le médecin de votre enfant. Les symptômes de votre enfant peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

Si vous vous posez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez à votre médec in ou votre pharmacien.

4. Effets indesirables 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 au moins encore 4 mois après la dernière injection d'Humira.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants :

- Une éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques ;
- Un gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- Une gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- Essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- Des signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant ;
- Une sensation de faiblesse ou de fatigue ;
- Une toux :
- Des fourmillements ;
- Un engourdissement ;
- Une vision double :
- Une faiblesse des bras ou des jambes ;
- Un « 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 Humira :

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 ;
- nausées et vomissements ;
- rash;

• douleurs musculo-squelettiques.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe);
- 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;
- 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;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension;
- bouffées de chaleur ;
- hématomes ;
- toux;
- asthme;
- souffle court;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonement, 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;
- 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;
- cancer affectant le système lymphatique ;
- mélanome ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent comme une sarcoïdose);
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins);
- tremblements;
- accident vasculaire cérébral ;
- neuropathie;
- vision double;
- 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 ;
- crise cardiaque;
- 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 ;
- sueurs nocturnes;
- cicatrice;
- faiblesse musculaire anormale;
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres sytèmes 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 oculaire 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.

Indéterminé (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);
- insuffisance hépatique;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire).

Certains effets indésirables observés avec Humira 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 déshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000):

• taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

Indéterminé (la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles):

• insuffisance hépatique.

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 <u>annexe V</u>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Humira

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/la plaquette thermoformée/la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon prérempli dans l'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.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Humira

Le principe actif est l'adalimumab.

Les autres composants sont : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparation injectables.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,8 ml, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium » et ne contient pas de conservateurs.

Qu'est-ce qu'Humira en flacon et contenu de l'emballage extérieur

Humira 40 mg, solution injectable en flacon est présenté sous forme de solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

Le flacon d'Humira 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.

Humira est aussi disponible en seringue préremplie ou en stylo prérempli.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

AbbVie Ltd. Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni

Fabricant

AbbVie Biotechnology GmbH Max-Planck-Ring 2 D-65205 Wiesbaden Allemagne

et

AbbVie Biotechnology GmbH Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Allemagne

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

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ĒООД

Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 53038305

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ A.E.

 $T\eta\lambda$: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 337-5200

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.:+36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

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

Notice: information du patient

Humira 40 mg, solution injectable en seringue préremplie Adalimumab

Veuillez 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 également une carte de surveillance qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Humira et pendant le traitement. Conservez cette carte avec vous.
- 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'Humira et dans quel cas est-il utilisé
- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Humira
- 3. Comment utiliser Humira
- 4. Quels sont les effets indésirables éventuels
- 5. Comment conserver Humira
- 6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humira et dans quel cas est-il utilisé?

Humira contient de l'adalimumab, un agent immunosuppresseur sélectif.

Humira est destiné au traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de l'arthrite liée à l'enthésite, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique, du psoriasis, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. C'est un médicament qui diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

Le principe actif, adalimumab, est un anticorps monoclonal humain produit par culture cellulaire. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines uniques. L'adalimumab se lie à une protéine spécifique (facteur de nécrose tumorale ou TNFα) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, l'arthrite liée à l'enthésite, la spondylarthrite ankylosante, la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Humira 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 vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Humira pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Humira peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Humira ralentit les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Humira est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Humira 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.

Humira 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 vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Humira pour traiter votre arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou votre 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.

Humira 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 votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Humira afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une inflammation des articulations associée au psoriasis.

Humira est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. On a montré qu'Humira ralentit les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges croûteuses couvertes de squames argentés. 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.

Humira est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Si vous êtes un adulte atteint de psoriasis en plaques modéré à sévère, vous recevrez d'abord un autre médicament ou, par exemple, une photothérapie. Si vous ne répondez pas bien à ces traitements, Humira sera instauré pour diminuer les signes et symptômes de votre psoriasis.

Humira est également 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.

Maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif.

Humira est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans. Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn chez les adultes et les enfants âgés de 6 à 17 ans. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Humira afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie de Crohn.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire de l'intestin.

Humira est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique chez l'adulte. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Humira afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Humira?

Ne prenez jamais Humira

- 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 grave, y compris une tuberculose active, (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 grave. Il est important d'informer votre médec in si vous avez eu des problèmes cardiaques sévères (voir "Avertissements et précautions").

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Humira.

- 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'Humira et contactez votre médec in immédiatement.
- 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 Humira. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Humira. Ce risque peut augmenter si votre fonction pulmonaire est altérée. Ces infections peuvent être graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries ou autres infections opportunistes et septicémie, qui peuvent dans de rares cas 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 Humira.
- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Humira, votre
 médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter le traitement. Ceci
 comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et les
 examens de dépistage appropriés (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.

- Avertissez votre médecin si vous habitez ou voyagez dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose sont endémiques.
- Avertissez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.
- Avertissez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Votre médecin devra effectuer un dépistage du VHB. Humira peut entraîner une réactivation du 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 du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.
- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Humira. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traités par Humira. 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.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Humira. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Humira.
- Si vous avez une maladie démyélinisante telle que sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous devez recevoir Humira.
- Certains vaccins peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Humira. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Chez les enfants, il est recommandé si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant le début du traitement par Humira. Si vous avez reçu Humira alors que vous étiez 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 Humira pendant votre grossesse; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.
- Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Humira, 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 Humira.
- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à 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.

- Il y a eu de très rares cas de certaines sortes de cancers chez des enfants et des adultes traités par Humira ou par d'autres anti-TNF. 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 type de cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un type de cancer qui touche le sang et la moelle osseuse). Si vous prenez Humira, 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 Humira. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Humira. De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant Humira. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions 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. Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médec in si un traitement par un anti-TNF est adapté pour vous.

Enfants et adolescents

- Vaccinations : si possible, les enfants doivent être à jour dans leurs vaccinations avant d'utiliser Humira.
- Ne donnez pas Humira aux enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avant l'âge de 2 ans.

Autres médicaments et Humira

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Humira 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), corticoïdes ou médicaments de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Vous ne devriez pas prendre Humira en association avec des médicaments contenant le principe actif, anakinra ou abatacept. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

Humira avec des aliments et boissons

Puisqu'Humira est injecté sous la peau (en sous-cutané), il n'y a pas d'effets des aliments et des boissons.

Grossesse et allaitement

Les effets de l'adalimumab chez la femme enceinte ne sont pas connus, aussi l'utilisation d'Humira chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Vous devez éviter toute grossesse et une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par Humira et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement. Si vous tombez enceinte, vous devez consulter votre médecin.

On ne sait pas si Humira passe dans le lait maternel.

Si vous allaitez, vous devriez arrêter l'allaitement pendant le traitement par Humira et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement. Si vous avez reçu Humira 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 eu Humira pendant

votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins (pour plus d'informations, voir paragraphe sur la vaccination).

Si vous pensez que vous pouvez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Humira peut avoir un effet mineur sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Humira.

3. Comment utiliser Humira

Veillez à toujours prendre 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

Humira est injecté sous la peau (voie sous-cutanée). La dose usuelle pour les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde, une spondylarthrite ankylosante, une spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab, une semaine sur deux en dose unique.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Humira. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Humira peut être donné seul.

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Humira, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire dépend de la taille et du poids de l'enfant. Le médecin de votre enfant vous indiquera la dose correcte à utiliser.

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 13 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 40 mg toutes les deux semaines.

Enfants atteints d'arthrite liée à l'enthésite

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 6 à 17 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite dépend de la taille et du poids de l'enfant.

Adultes atteints de psoriasis

La posologie habituelle chez l'adulte atteint de psoriasis est une dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Humira pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Enfants ou adolescents atteints de psoriasis en plaques

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques dépend du poids de votre enfant. Le médecin de votre enfant vous indiquera la dose correcte à utiliser.

Pour les patients ayant besoin d'une dose inférieure à 40 mg, la présentation en flacon de 40 mg d'Humira doit être utilisée.

Adultes atteints de maladie de Crohn

Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est initialement de 80 mg suivi deux semaines plus tard de 40 mg une semaine sur deux. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médec in pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (sous forme de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg, puis 40 mg une semaine sur deux. En fonction de votre réponse au traitement, votre médec in pourra augmenter la posologie à 40 mg par semaine.

Enfants ou adolescents atteints de maladie de Crohn

Enfants ou adolescents 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 (en 2 injections le même jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra augmenter la posologie à 20 mg toutes les semaines.

Enfants ou adolescents pesant 40 kg et plus:

La posologie initiale habituelle est de 80 mg, suivie de 40 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (en 4 injections le même jour ou en 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), suivie de 80 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines.

Pour les patients ayant besoin d'une dose inférieure à 40 mg, la présentation en flacon de 40 mg d'Humira doit être utilisée.

Adultes atteints de rectocolite hémorragique

La posologie habituelle d'Humira chez l'adulte atteint de rectocolite hémorragique est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours de suite) et de 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg une semaine sur deux. En fonction de votre réponse au traitement, votre médec in pourra augmenter la dose à 40 mg par semaine.

Mode et voie d'administration

Humira est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

Instructions pour la préparation et l'injection d'Humira

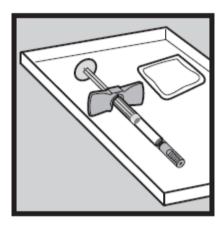
Les instructions suivantes expliquent comment injecter Humira.

Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin vous indiquera comment effectuer vous-même l'injection. Ne faites pas l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection d'Humira. 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.

Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue ou dans le même flacon.

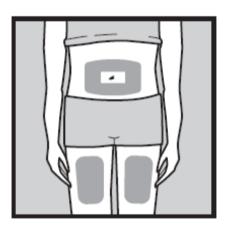
1) Préparation

- Lavez vos mains soigneusement
- Posez le matériel suivant sur une surface propre :
 - une seringue préremplie d'Humira pour l'injection
 - un tampon d'alcool



• Vérifiez la date de péremption sur la seringue. Ne pas utiliser le produit si la date dépasse le mois et l'année indiquée.

2) Choix et préparation du site d'injection

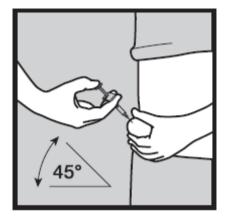


- Choisissez un endroit sur votre cuisse ou sur votre abdomen
- Chaque nouvelle injection doit être effectuée à au moins 3 cm du site de la dernière injection.
 - Ne pas injecter à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée. Cela pourrait signifier la présence d'une infection.
 - Nettoyer l'endroit de l'injection avec le tampon d'alcool présent dans la boîte, par un mouvement circulaire.
 - Ne touchez plus cet endroit avant l'injection.

3) Injection d'Humira

- Ne secouez PAS la seringue
- Enlevez le capuchon de l'aiguille en prenant bien soin de ne pas toucher l'aiguille ou de la mettre au contact d'une surface étrangère

 Avec une main, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli en tirant vers le haut



- Avec l'autre main, tenez la seringue à 45° par rapport à la peau (la rainure étant orientée vers le haut)
- D'un mouvement rapide, poussez toute l'aiguille dans la peau
- Relâchez la peau
- Poussez le piston pour injecter la solution cela peut prendre 2 à 5 secondes pour vider la seringue
- Quand la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau, en respectant le même angle d'inclinaison qu'au moment de l'introduction
- Comprimez le site d'injection pendant 10 secondes à l'aide du pouce ou d'une compresse. Un léger saignement peut apparaître. Ne pas frotter le site d'injection. Utilisez un pansement adhésif si vous le désirez.

4) Elimination du matériel

- Les seringues d'Humira ne doivent **JAMAIS** être réutilisées. Ne **JAMAIS** recapuchonner une aiguille.
- Après injection d'Humira, jeter immédiatement la seringue utilisée dans un récipient spécial comme indiqué par votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Tenir ce récipient hors de la vue et de la portée des enfants.

Si vous avez utilisé plus d'Humira que vous n'auriez dû:

Si vous avez injecté, accidentellement, Humira plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin ou pharmacien et dites lui que vous en avez pris plus. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Humira:

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Humira 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 Humira

La décision d'arrêter d'utiliser Humira doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

Si vous vous posez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

4. 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 au moins encore 4 mois après la dernière injection d'Humira.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants :

- Une éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques ;
- Un gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- Une gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- Essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- Des signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies ou problèmes dentaires, brûlures en urinant;
- Une sensation de faiblesse ou de fatigue ;
- Une toux :
- Des fourmillements :
- Un engourdissement;
- Une vision double;
- Une faiblesse des bras ou des jambes ;
- Un « 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 Humira :

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 ;
- nausées et vomissements ;
- rash;
- douleurs musculo-squelettiques.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe);
- 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
- 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;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension :
- bouffées de chaleur ;
- hématomes :
- toux;
- asthme:
- souffle court:
- saignements gastro-intestinaux;
- dyspepsie (indigestion, ballonement, 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 ;
- 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;
- cancer affectant le système lymphatique ;
- mélanome ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent comme une sarcoïdose);
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins);
- tremblements;
- neuropathie;

- accident vasculaire cérébral;
- vision double ;
- 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 ;
- crise cardiaque;
- 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 :
- sueurs nocturnes :
- cicatrice:
- faiblesse musculaire anormale :
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres sytèmes 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 oculaire 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.

Indéterminé (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);
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire).

Certains effets indésirables observés avec Humira 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 déshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

• taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

Indéterminé (la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles) :

• insuffisance hépatique.

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 <u>annexe V</u>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Humira

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/la plaquette thermoformée/la boîte après EXP :. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A 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'Humira peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximum de 14 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 14 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.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Humira

Le principe actif est l'adalimumab.

Les autres composants sont : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,8 ml, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium » et ne contient pas de conservateurs.

Ou'est-ce qu'Humira en seringue préremplie et contenu de l'emballage extérieur

Humira 40 mg, solution injectable en seringue préremplie est présenté sous forme de solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

La seringue préremplie d'Humira est une seringue en verre contenant une solution d'adalimumab.

Chaque boîte contient 1, 2, 4 ou 6 seringues préremplies pour l'utilisation par le patient avec respectivement 1, 2, 4 ou 6 tampons d'alcool. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Humira est disponible en flacon, en seringue préremplie et en stylo prérempli.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

AbbVie Ltd. Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni

Fabricant

AbbVie Biotechnology GmbH Max-Planck-Ring 2 D-65205 Wiesbaden Allemagne

et

AbbVie Biotechnology GmbH Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Allemagne

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

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД

Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 53038305

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ A.E.

 $T\eta\lambda$: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 337-5200

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.:+36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

Sverige

AbbVie AB

Tηλ.: +357 22 34 74 40 Tel: +46 (0)8 684 44 600

LatvijaAbbVie SIA

Tel: +371 67605000

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

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

Notice: information du patient

Humira 40 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protège aiguille Adalimumab

Veuillez 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 remmettra également une carte de surveillance qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Humira et pendant le traitement. Conserver cette carte avec vous.
- 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'Humira et dans quel cas est-il utilisé
- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Humira
- 3. Comment utiliser Humira
- 4. Quels sont les effets indésirables éventuels
- 5. Comment conserver Humira
- 6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humira et dans quel cas est-il utilisé?

Humira contient de l'adalimumab, un agent immunosuppresseur sélectif.

Humira est destiné au traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de l'arthrite liée à l'enthésite, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques despondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique, du psoriasis, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. C'est un médicament qui diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

Le principe actif, adalimumab, est un anticorps monoclonal humain produit par culture cellulaire. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines uniques. L'adalimumab se lie à une protéine spécifique (facteur de nécrose tumorale ou TNFα) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, l'arthrite liée à l'enthésite, la spondylarthrite ankylosante, la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques despondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Humira 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 vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Humira pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Humira peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Humira ralentit les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Humira est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médec in juge que le méthotrexate est inapproprié, Humira 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.

Humira 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 vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Humira pour traiter votre arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou votre 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.

Humira 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 despondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Humira afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une inflammation des articulations associée au psoriasis.

Humira est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. On a montré qu'Humira ralentit les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges croûteuses couvertes de squames argentés. 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.

Humira est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Si vous êtes un adulte atteint de psoriasis en plaques modéré à sévère, vous recevrez d'abord un autre médicament ou, par exemple, une photothérapie. Si vous ne répondez pas bien à ces traitements, Humira sera instauré pour diminuer les signes et symptômes de votre psoriasis.

Humira est également 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.

Maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif.

Humira est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans. Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn chez les adultes et les enfants âgés de 6 à 17 ans. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Humira afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie de Crohn.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire de l'intestin.

Humira est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique chez l'adulte.

Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Humira afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Humira?

Ne prenez jamais Humira

- Si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicamentmentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous avez une infection grave, y compris une tuberculose active (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 grave. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes cardiaques sévères (voir "Avertissements et précautions").

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Humira.

- 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'Humira et contactez votre médecin immédiatement.
- 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 Humira. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Humira. Ce risque peut augmenter si votre fonction pulmonaire est altérée. Ces infections peuvent être graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries ou autres infections opportunistes et septicémie, qui peuvent dans de rares cas 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 Humira.

- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Humira, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter le traitement. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et les examens de dépistage appropriés (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, fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.
- Avertissez votre médecin si vous habitez ou voyagez dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose sont endémiques.
- Avertissez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.
- Avertissez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Votre médecin devra effectuer un dépistage du VHB. Humira peut entraîner une réactivation du 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 du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.
- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Humira. Vous et votre médec in devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traités par Humira. Il est important de signaler à votre médec in si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Humira. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Humira.
- Si vous avez une maladie démyélinisante telle que sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous devez recevoir Humira.
- Certains vaccins peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Humira. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Chez les enfants, il est recommandé si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant le début du traitement par Humira. Si vous avez reçu Humira alors que vous étiez 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 Humira pendant votre grossesse; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.
- Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Humira, 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 Humira.

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à 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.
- Il y a eu de très rares cas de certaines sortes de cancers chez des enfants et des adultes traités par Humira ou par d'autres anti-TNF. 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 type de cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un type de cancer qui touche le sang et la moelle osseuse). Si vous prenez Humira, 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 Humira. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Humira. De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant Humira. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions 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. Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF est adapté pour vous.

Enfants et adolescents

- Vaccinations : si possible, les enfants doivent être à jour dans leurs vaccinations avant d'utiliser Humira.
- Ne donnez pas Humira aux Enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ayant l'âge de 2 ans.

Autres médicaments et Humira

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Humira 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), corticoïdes ou médicaments de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Vous ne devriez pas prendre Humira en association avec des médicaments contenant le principe actif, anakinra ou abatacept. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

Humira avec des aliments et boissons

Puisqu'Humira est injecté sous la peau (en sous-cutané), il n'y a pas d'effets des aliments et des boissons.

Grossesse et allaitement

Les effets de l'adalimumab chez la femme enceinte ne sont pas connus, aussi l'utilisation d'Humira chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Vous devez éviter toute grossesse et une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par Humira et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement. Si vous tombez enceinte, vous devez consulter votre médecin.

On ne sait pas si Humira passe dans le lait maternel.

Si vous allaitez, vous devriez arrêter l'allaitement pendant le traitement par Humira et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement. Si vous avez reçu Humira 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 eu Humira pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins (pour plus d'informations, voir paragraphe sur la vaccination).

Si vous pensez que vous pouvez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Humira peut avoir un effet mineur sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Humira.

3. Comment utiliser Humira

Veillez à toujours prendre ce médicamenten 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.

Humira est injecté sous la peau (voie sous-cutanée). La dose usuelle pour les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde, une spondylarthrite ankylosante, une spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab, une semaine sur deux en dose unique.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Humira. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Humira peut être donné seul.

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Humira, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire dépend de la taille et du poids de l'enfant. Le médecin de votre enfant vous indiquera la dose correcte à utiliser.

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 13 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 40 mg toutes les deux semaines.

Enfants atteints d'arthrite liée à l'enthésite

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 6 à 17 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite dépend de la taille et du poids de l'enfant.

Adultes atteints de psoriasis

La posologie habituelle chez l'adulte atteint de psoriasis est une dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Humira pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Enfants ou adolescents atteints de psoriasis en plaques

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques dépend du poids de votre enfant. Le médecin de votre enfant vous indiquera la dose correcte à utiliser.

Pour les patients ayant besoin d'une dose inférieure à 40 mg, la présentation en flacon de 40 mg d'Humira doit être utilisée.

Adultes atteints de maladie de Crohn

Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est initialement de 80 mg suivi deux semaines plus tard de 40 mg une semaine sur deux. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (sous forme de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg, puis 40 mg une semaine sur deux. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg par semaine.

Enfants ou adolescents atteints de maladie de Crohn

Enfants ou adolescents 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 (en 2 injections le même jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra augmenter la posologie à 20 mg toutes les semaines.

Enfants ou adolescents pesant 40 kg et plus :

La posologie initiale habituelle est de 80 mg, suivie de 40 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (en 4 injections le même jour ou en 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), suivie de 80 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. En fonction de votre réponse au traitement, votre médec in pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines. Pour les patients ayant besoin d'une dose inférieure à 40 mg, la présentation en flacon de 40 mg d'Humira doit être utilisée.

Adultes atteints de rectocolite hémorragique

La posologie habituelle d'Humira chez l'adulte atteint de rectocolite hémorragique est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours de suite) et de 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg une semaine sur deux. En fonction de votre réponse au traitement, votre médec in pourra augmenter la dose à 40 mg par semaine.

Mode et voie d'administration

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

Instructions pour la préparation et l'injection d'Humira

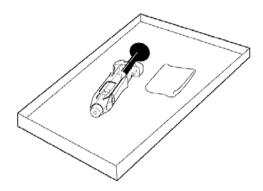
Les instructions suivantes expliquent comment injecter Humira.

Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Votre médec in vous indiquera comment effectuer vous-même l'injection. Ne faites pas l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection d'Humira. 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.

Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue ou dans le même flacon.

1) Préparation

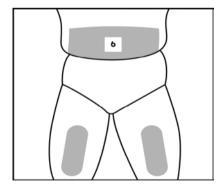
- Lavez vos mains soigneusement
- Posez le matériel suivant sur une surface propre :
 - une seringue préremplie d'Humira pour l'injection
 - un tampon d'alcool



• Vérifiez la date de péremption sur la seringue. Ne pas utiliser après la date indiquée.

2) Choix et préparation du site d'injection

• Choisissez un endroit sur votre cuisse ou sur votre abdomen



- Chaque nouvelle injection doit être effectuée à au moins 3 cm du site de la dernière injection.
 - Ne pas injecter à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée. Cela pourrait signifier la présence d'une infection.
 - Nettoyer l'endroit de l'injection avec le tampon d'alcool présent dans la boîte, par un mouvement circulaire.
 - Ne touchez plus cet endroit avant l'injection.

3) Injection d'Humira

Ne secouez PAS la seringue

- Enlevez le capuchon de l'aiguille en prenant bien soin de ne pas toucher l'aiguille ou de la mettre au contact d'une surface étrangère
- Avec une main, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli en tirant vers le haut



- Avec l'autre main, tenez la seringue à 45° par rapport à la peau (la rainure étant orientée vers le haut)
- D'un mouvement rapide, poussez toute l'aiguille dans la peau
- Relâchez la peau
- Poussez le piston pour injecter la solution cela peut prendre 2 à 5 secondes pour vider la seringue
- Quand la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau, en respectant le même angle d'inclinaison qu'au moment de l'introduction
- Comprimez le site d'injection pendant 10 secondes à l'aide du pouce ou d'une compresse. Un léger saignement peut apparaître. Ne pas frotter le site d'injection. Utilisez un pansement adhésif si vous le désirez.

4) Elimination du matériel

- Les seringues d'Humira ne doivent **JAMAIS** être réutilisées. Ne **JAMAIS** recapuchonner une aiguille.
- Après injection d'Humira, jeter immédiatement la seringue utilisée dans un récipient spécial comme indiqué par votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Tenir ce récipient hors de la vue et de la portée des enfants.

Si vous avez utilisé plus d'Humira que vous n'auriez dû:

Si vous avez injecté, accidentellement, Humira plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin ou pharmacien et dites lui que vous en avez pris plus. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Humira:

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Humira 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 Humira

La décision d'arrêter d'utiliser Humira doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

Si vous vous posez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

4. 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 peut importants. Cependant certains peuvent être sérieux et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir au moins encore 4 mois après la dernière injection d'Humira.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants :

- Une éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes des réactions allergiques ;
- Un gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- Une gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- Essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- Des signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies ou problèmes dentaires, brûlures en urinant;
- Une sensation de faiblesse ou de fatigue ;
- Une toux :
- Des fourmillements :
- Un engourdissement;
- Une vision double;
- Une faiblesse des bras ou des jambes ;
- Un « 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 Humira :

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 ;
- nausées et vomissements ;
- rash;
- douleurs musculo-squelettiques.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe);
- 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 ;
- 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 ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension;
- bouffées de chaleur ;
- hématomes :
- toux:
- asthme:
- souffle court :
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonement, 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;
- 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;
- cancer affectant le système lymphatique ;
- mélanome :
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent comme une sarcoïdose);
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins);
- tremblements;

- neuropathie;
- accident vasculaire cérébral ;
- vision double ;
- 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 ;
- crise cardiaque :
- 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 ;
- sueurs nocturnes;
- cicatrice:
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres sytèmes 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 oculaire 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 auti-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.

Indéterminé (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);
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire).

Certains effets indésirables observés avec Humira 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 déshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

• taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

Indéterminé (la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles) :

• insuffisance hépatique.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez en à votre médec in 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 <u>annexe V</u>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Humira

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/la plaquette thermoformée/la boîte après EXP :. La date de péremption fait référence au dernier jourde ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), une seringue préremplie d'Humira peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximum de 14 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 14 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.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Humira

Le principe actif est l'adalimumab.

Les autres composants sont : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparation injectables.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,8 ml, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium » et ne contient pas de conservateurs.

Qu'est-ce qu'Humira en seringue préremplie avec protège aiguille et contenu de l'emballage extérieur

Humira 40 mg, solution injectable en seringue préremplie est présenté sous forme de solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

La seringue préremplie avec protège aiguille d'Humira est une seringue préremplie en verre avec protège aiguille contenant une solution d'adalimumab. Chaque boîte contient 1, 2,4 ou 6 seringues préremplies avec protège aiguille pour l'utilisation par le patient avec respectivement 1, 2, 4 ou 6 tampons d'alcool.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Humira est disponible en flacon, en seringue préremplie et en stylo prérempli.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

AbbVie Ltd. Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni

Fabricant

AbbVie Biotechnology GmbH Max-Planck-Ring 2 D-65205 Wiesbaden Allemagne

et

AbbVie Biotechnology GmbH Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Allemagne 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

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД

Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 53038305

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ A.E.

 $T\eta\lambda$: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 337-5200

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.:+36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 25

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

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

Notice: information du patient

Humira 40 mg, solution injectable en stylo prérempli Adalimumab

Veuillez 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 également une carte de surveillance qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Humira et pendant le traitement. Conservez cette carte avec vous.
- 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'Humira et dans quel cas est-il utilisé
- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Humira
- 3. Comment utiliser Humira
- 4. Quels sont les effets indésirables éventuels
- 5. Comment conserver Humira
- 6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce-qu'Humira et dans quel cas est-il utilisé?

Humira contient de l'adalimumab, un agent immunosuppresseur sélectif.

Humira est destiné au traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de l'arthrite liée à l'enthésite, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique, du psoriasis, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. C'est un médicament qui diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

Le principe actif, adalimumab, est un anticorps monoclonal humain produit par culture cellulaire. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines uniques. L'adalimumab se lie à une protéine spécifique (facteur de nécrose tumorale ou TNFα) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, l'arthrite liée à l'enthésite, la spondylarthrite ankylosante, la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Humira 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 vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Humira pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Humira peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Humira ralentit les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Humira est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médec in juge que le méthotrexate est inapproprié, Humira 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.

Humira est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans et 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 vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Humira pour traiter votre arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou votre 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 SA sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Humira est utilisé pour traiter la spondylarthite 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 SA, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Humira afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une inflammation des articulations associée au psoriasis.

Humira est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. On a montré qu'Humira ralentit les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges croûteuses couvertes de squames argentés. 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.

Humira est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Si vous êtes un adulte atteint de psoriasis en plaques modéré à sévère, vous recevrez d'abord un autre médicament ou, par exemple, une photothérapie. Si vous ne répondez pas bien à ces traitements, Humira sera instauré pour diminuer les signes et symptômes de votre psoriasis.

Humira est également 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.

Maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif.

Humira est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans. Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn chez les adultes et les enfants âgés de 6 à 17 ans. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Humira afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie de Crohn.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire de l'intestin.

Humira est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique chez l'adulte. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Humira afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Humira?

Ne prenez jamais Humira

- 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 grave, y compris une tuberculose active (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 grave. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes cardiaques sévères (voir "Avertissements et précautions").

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Humira

- 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'Humira et contactez votre médec in immédiatement.
- 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 Humira. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Humira. Ce risque peut augmenter si votre fonction pulmonaire est altérée. Ces infections peuvent être graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries ou autres infections opportunistes et septicémie, qui peuvent dans de rares cas, 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 Humira.

- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Humira, votre médec in recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter le traitement. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et les examens de dépistage appropriés (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 médec in immédiatement.
- Avertissez votre médecin si vous habitez ou voyagez dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmose, coccidioïdomycose ou blastomycose sont endémiques.
- Avertissez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.
- Avertissez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Votre médecin devra effectuer un dépistage du VHB. Humira peut entraîner une réactivation du 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 du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.
- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Humira. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traités par Humira. 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.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Humira. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Humira.
- Si vous avez une maladie démyélinisante telle que sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous devez recevoir Humira.
- Certains vaccins peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Humira. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Chez les enfants, il est recommandé si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant le début du traitement par Humira. Si vous avez reçu Humira alors que vous étiez 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 Humira pendant votre grossesse; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.
- Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Humira, 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 Humira.

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à 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.
- Il y a eu de très rares cas de certaines sortes de cancers chez des enfants et des adultes traités par Humira ou par d'autres anti-TNF. 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 type de cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un type de cancer qui touche le sang et la moelle osseuse). Si vous prenez Humira, 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 Humira. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Humira. De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant Humira. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions 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. Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF est adapté pour vous.

Enfants et adolescents

- Vaccinations : si possible, les enfants doivent être à jour dans leurs vaccinations avant d'utiliser Humira.
- Ne donnez pas Humira aux enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avant l'âge de 2 ans.

Autres médicaments et Humira

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Humira 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), corticoïdes ou médicaments de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Vous ne devriez pas prendre Humira en association avec des médicaments contenant le principe actif, anakinra ou abatacept. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

Humira avec des aliments et boissons

Puisqu'Humira est injecté sous la peau (en sous-cutané), il n'y a pas d'effets des aliments et des boissons.

Grossesse et allaitement

Les effets de l'adalimumab chez la femme enceinte ne sont pas connus, aussi l'utilisation d'Humira chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Vous devez éviter toute grossesse et une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par Humira et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement. Si vous tombez enceinte, vous devez consulter votre médecin.

On ne sait pas si Humira passe dans le lait maternel.

Si vous allaitez, vous devriez arrêter l'allaitement pendant le traitement par Humira et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement. Si vous avez reçu Humira 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 eu Humira pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins (pour plus d'informations, voir paragraphe sur la vaccination).

Si vous pensez que vous pouvez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Humira peut avoir un effet mineur sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Humira.

3. Comment utiliser Humira

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre 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.

Humira 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, une semaine sur deux en dose unique.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Humira. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Humira peut être donné seul.

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Humira, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire dépend de la taille et du poids de l'enfant. Le médecin de votre enfant vous indiquera la dose correcte à utiliser.

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 13 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines.

Enfants atteints d'arthrite liée à l'enthésite

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 6 à 17 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite dépend de la taille et du poids de l'enfant.

Adultes atteints de psoriasis

La posologie habituelle chez l'adulte atteint de psoriasis est une dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Humira pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Enfants ou adolescents atteints de psoriasis en plaques

La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques dépend du poids de votre enfant. Le médecin de votre enfant vous indiquera la dose correcte à utiliser.

Pour les patients ayant besoin d'une dose inférieure à 40 mg, la présentation en flacon de 40 mg d'Humira doit être utilisée.

Adultes atteints de maladie de Crohn

Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est initialement de 80 mg suivi deux semaines plus tard de 40 mg une semaine sur deux. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (sous forme de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg, puis 40 mg une semaine sur deux. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg par semaine.

Enfants ou adolescents atteints de maladie de Crohn

Enfants ou adolescents 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 (en 2 injections le même jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra augmenter la posologie à 20 mg toutes les semaines.

Enfants ou adolescents pesant 40 kg et plus:

La posologie initiale habituelle est de 80 mg, suivie de 40 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (en 4 injections le même jour ou en 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), suivie de 80 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. En fonction de votre réponse au traitement, votre médec in pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines.

Pour les patients ayant besoin d'une dose inférieure à 40 mg, la présentation en flacon de 40 mg d'Humira doit être utilisée.

Adultes atteints de rectocolite hémorragique

La posologie habituelle d'Humira chez l'adulte atteint de rectocolite hémorragique est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours de suite) et de 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg une semaine sur deux. En fonction de votre réponse au traitement, votre médec in pourra augmenter la dose à 40 mg par semaine.

Mode et voie d'administration

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

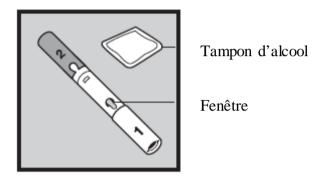
Instructions pour la préparation et l'injection d'Humira

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Humira avec le stylo prérempli.

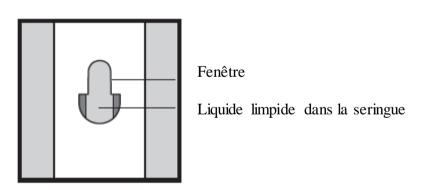
Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Votre médec in vous indiquera comment effectuer vous-même l'injection. Ne faites pas l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection d'Humira. Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, membre de votre famille ou ami.

Que dois-je faire avant de m'injecter Humira en sous-cutané?

- 1. Lavez vos mains soigneusement.
- 2. Sortez du réfrigérateur une plaquette contenant le stylo prérempli d'Humira.
- 3. Ne secouez pas le stylo et ne le laissez pas tomber.
- 4. Posez le matériel suivant sur une surface propre :
 - un stylo prérempli d'Humira,
 - un tampon d'alcool.

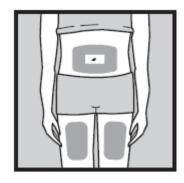


- 5. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo prérempli (EXP :). Ne pas utiliser le produit si la date dépasse le mois et l'année indiqués.
- 6. Tenez le stylo prérempli, le capuchon gris (marqué "1") dirigé vers le haut. Vérifiez l'aspect de la solution d'Humira par les fenêtres sur les côtés du stylo prérempli. Elle doit être limpide et incolore. Si elle est trouble ou jaunie ou contient des flocons ou des particules, vous ne devez pas l'utiliser. N'utilisez pas un stylo prérempli congelé ou qui a séjourné en plein soleil. N'enlevez le capuchon gris et le capuchon prune que **juste avant** l'injection.



Où dois-je me faire l'injection?

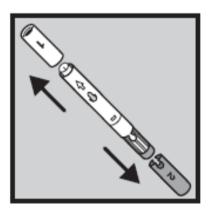
1. Choisissez un endroit sur le haut de votre cuisse ou sur votre abdomen (sauf la zone autour du nombril).



- 2. Changez l'endroit de l'injection à chaque fois pour que la zone ne devienne pas douloureuse. Chaque nouvelle injection doit être effectuée à au moins 3 cm du site de la dernière injection.
- 3. Ne pas injecter à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée. Cela pourrait signifier la présence d'une infection.

Comment me faire l'injection?

- 1. Nettoyez votre peau avec le tampon d'alcool présent dans la boîte, par un mouvement circulaire. Ne plus toucher cet endroit avant l'injection.
- 2. N'enlevez le capuchon gris et le capuchon prune que **juste avant** l'injection. Tenez le corps gris du stylo prérempli avec une main. Placez la main au milieu du stylo de sorte que ni le capuchon gris (1) ni le capuchon prune (2) ne soit recouvert. Tenez le stylo prérempli avec le capuchon gris (1) dirigé vers le haut. Avec votre autre main, tirez d'un seul coup le capuchon gris (1) et jetez le. Vérifiez que la petite protection grise de l'aiguille de la seringue a été enlevée avec le capuchon. Il se peut que quelques petites gouttes de liquide sortent de l'aiguille. Le manchon blanc autour de l'aiguille est alors apparent. N'essayez pas de toucher l'aiguille logée dans le corps du stylo. **NE PAS RECAPUCHONNER** car vous pourriez abîmer l'aiguille à l'intérieur.

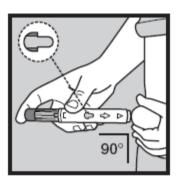


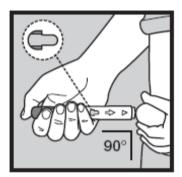
3. Tirez d'un seul coup le capuchon de sécurité couleur prune (étiqueté "2") pour découvrir le bouton déclencheur d'injection de couleur prune. Le stylo prérempli est maintenant prêt à l'emploi. Ne pressez pas le bouton déclencheur prune avant que le positionnement ne soit correct sinon il en résulterait la libération du médicament. NE RECAPUCHONNEZ PAS car cela pourrait provoquer le déclenchement du stylo.

Faire l'injection

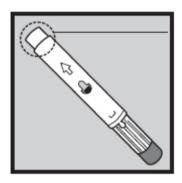
- 1. Avec votre main libre, saisissez doucement un endroit nettoyé assez important de la peau du lieu de l'injection et le tenir fermement (voir ci-dessous).
- 2. Placez l'embout blanc du stylo prérempli à angle droit (90 degrés) par rapport à la peau, de façon à voir la fenêtre. La présence d'une ou plusieurs bulles dans la fenêtre est normale.

- 3. En tenant le corps du stylo prérempli, pressez doucement vers le bas à l'endroit prévu pour l'injection (maintenez sur place sans bouger).
- 4. Avec l'index ou le pouce, pressez le bouton déclencheur couleur prune situé au bout dès que vous êtes prêt à commencer l'injection (voir ci-dessous). Vous entendrez alors un grand "clic" quand l'aiguille sera libérée et vous sentirez une petite piqûre quand l'aiguille s'enfoncera.
- 5. Continuez à appuyer et à maintenir le stylo prérempli avec une pression constante pendant environ **10 secondes pour garantir une injection complète**. Ne pas enlever le stylo prérempli pendant que l'injection se fait.

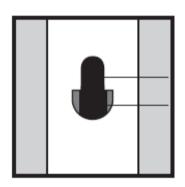




- 6. Vous verrez dans la fenêtre un indicateur jaune se déplacer pendant l'injection. L'injection est terminée lorsque l'indicateur jaune arrête de bouger. L'indicateur jaune fait partie du piston du stylo prérempli. Si l'on ne voit pas l'indicateur jaune dans la fenêtre, le piston ne s'est pas déplacé correctement et l'injection n'est pas complète.
- 7. Enlevez d'un seul coup le stylo prérempli du site d'injection. Le manchon blanc de l'aiguille descendra sur l'aiguille et se bloquera dans une position recouvrant la pointe de l'aiguille. N'essayez pas de toucher l'aiguille. Le manchon blanc de l'aiguille est là pour vous éviter de toucher l'aiguille.



Manchon de l'aiguille blanc



Fenêtre
Indicateur jaune visible

8. Vous observerez peut-être une tache de sang à l'endroit de l'injection. Vous pouvez comprimer avec un coton ou une compresse le site d'injection pendant 10 secondes. Ne pas frotter le site d'injection. Utilisez un pansement adhésif si vous le désirez.

Elimination du matériel

- N'utilisez chaque stylo prérempli que pour une seule injection. Ne pas remettre l'un ou l'autre des capuchons sur le stylo prérempli.
- Après l'injection d'Humira, jetez immédiatement le stylo prérempli usagé dans un récipient spécial comme indiqué par votre médecin, infirmière ou pharmacien.
- Tenez ce récipient hors de la vue et de la portée des enfants.

Si vous avez utilisé plus d'Humira que vous n'auriez dû:

Si vous avez injecté, accidentellement, Humira plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin ou pharmacien et dites lui que vous en avez pris plus. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament ou le stylo prérempli, même s'ils sont vides.

Si vous oubliez d'utiliser Humira :

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Humira 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 Humira :

La décision d'arrêter d'utiliser Humira doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

Si vous vous posez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

4. 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 au moins encore 4 mois après la dernière injection d'Humira.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants :

- Une éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques ;
- Un gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- Une gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- Essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- Des signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant;
- Une sensation de faiblesse ou de fatigue;
- Une toux;
- Des fourmillements :
- Un engourdissement;
- Une vision double;
- Une faiblesse des bras ou des jambes ;
- Un « 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 Humira :

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 :
- nausées et vomissements ;
- rash:
- douleurs musculo-squelettiques.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe);
- 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;
- 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 ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension;
- bouffées de chaleur ;
- hématomes ;
- toux:
- asthme;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux;
- dyspepsie (indigestion, ballonement, 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 ;
- 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
- cancer affectant le système lymphatique ;
- mélanome ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent comme une sarcoïdose);
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins);
- tremblements:
- neuropathie;
- accident vasculaire cérébral :
- vision double:
- 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 ;
- crise cardiaque;
- 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 ;
- sueurs nocturnes;
- cicatrice;
- faiblesse musculaire anormale;
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres sytèmes 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 oculaire 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 têteet rash):
- œdème du visage avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau) ;
- syndrome type lupus.

Indéterminé (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) ;
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire).

Certains effets indésirables observés avec Humira ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examens sanguins : Ils incluent :

Très fréquent (peut affecter plus de 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 déshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

• taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

Indéterminé (la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles) :

insuffisance hépatique.

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 <u>annexe V</u>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Humira

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/la plaquette thermoformée/la boîte après EXP :. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), un stylo prérempli d'Humira peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximum de 14 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 14 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.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Humira

Le principe actif est l'adalimumab.

Les autres composants sont : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,8 ml, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium » et ne contient pas de conservateurs.

Qu'est-ce qu'Humira en stylo prérempli et contenu de l'emballage extérieur

Humira 40 mg, solution injectable en stylo prérempli est présenté sous forme de solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

Le stylo prérempli d'Humira est un stylo à usage unique gris et prune qui contient une seringue en verre avec Humira. Il y a 2 capuchons – un est gris, marqué "1" et l'autre est prune et marqué "2". Il y a une fenêtre de chaque côté du stylo par laquelle vous pouvez voir la solution d'Humira dans la seringue.

Les stylos préremplis d'Humira sont présentés en boîtes de 1, 2, 4 ou 6 stylos préremplis. Chaque stylo prérempli est accompagné d'un tampon d'alcool. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Humira est disponible en flacon, en seringue préremplie et en stylo prérempli.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Royaume-Uni

Fabricant

AbbVie Biotechnology GmbH Max-Planck-Ring 2 D-65205 Wiesbaden Allemagne

et

AbbVie Biotechnology GmbH Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Allemagne

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

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД

Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 53038305

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ A.E.

 $T\eta\lambda$: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U. Tel: +34 9 1 337-5200

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.:+36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

 $T\eta\lambda$.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

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