

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hulio 20 mg, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue unidosse préremplie de 0,4 ml contient 20 mg d'adalimumab.

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

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque seringue préremplie contient 19,1 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution claire ou légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Hulio 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 à plusieurs traitements de fond (DMARD). Hulio peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, voir rubrique 5.1). L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Hulio 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 chez l'enfant et l'adolescent

Hulio 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 de l'enfant et l'adolescent

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

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Hulio doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Hulio est indiqué. Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Hulio (voir rubrique 4.4). Une carte de surveillance sera remise aux patients traités par Hulio.

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

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

Posologie

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 2 ans

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

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

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

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'existe pas d'utilisation justifiée d'adalimumab chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Arthrite liée à l'enthésite

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

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

Tableau 4. Posologie d’Hulio chez les enfants et les adolescents atteints de la maladie de Crohn

| Poids du patient | Dose d’induction | Dose d’entretien à partir de la semaine 4 |
|------------------|--|---|
| < 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg en semaine 0 et 20 mg en semaine 2 <p>S’il est nécessaire d’obtenir une réponse plus rapide au traitement, sachant que le risque d’évènements indésirables peut être plus important avec une dose d’induction plus élevée, la posologie suivante peut être administrée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2 | 20 mg toutes les 2 semaines |
| ≥ 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2 <p>S’il est nécessaire d’obtenir une réponse plus rapide au traitement, sachant que le risque d’évènements indésirables peut être plus important avec une dose d’induction plus élevée, la posologie suivante peut être administrée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg en semaine 0 et 80 mg en semaine 2 | 40 mg toutes les 2 semaines |

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

La posologie recommandée d’Hulio pour les enfants et les adolescents atteints d’uvéite à partir de l’âge de 2 ans dépend du poids corporel (tableau 5). Hulio est administré en injection sous-cutanée.

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

Tableau 5. Posologie d’Hulio chez les enfants et les adolescents atteints d’uvéite

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

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

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

Mode d'administration

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

D'autres dosages et formes pharmaceutiques d'Hulio sont disponibles.

4.3 Contre-indications

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Infections

Les patients recevant des antagonistes du TNF (facteur de nécrose tumorale) 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 l'adalimumab. 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 Hulio ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées. Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, par exemple histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Hulio 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 adalimumab doivent faire l'objet d'une surveillance soignée et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, l'administration d'Hulio 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 l'adalimumab chez des patients ayant des antécédents d'infection récidivante ou dans des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs.

Infections graves

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

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

Tuberculose

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

Avant l'instauration du traitement par Hulio, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (« latente »). Ce bilan doit comprendre une évaluation médicale détaillée chez les patients ayant des antécédents de tuberculose ou d'exposition antérieure possible à des patients atteints de tuberculose active et/ou d'un traitement immunosuppresseur actuel ou ancien. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est conseillé de noter la réalisation et les résultats de ces tests dans la carte de surveillance du patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut donner des faux-négatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.

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

Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'instauration d'Hulio 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 antituberculeux approprié ne peut être confirmée.

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

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

Autres infections opportunistes

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

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

Réactivation d'hépatite B

Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris l'adalimumab et qui étaient porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, antigène de surface positif). Certains cas ont eu une issue fatale. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'infection à VHB avant l'instauration d'un traitement par adalimumab. 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 Hulio, 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, Hulio doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doivent être instaurés.

Événements neurologiques

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

Réactions allergiques

Pendant les essais cliniques, les réactions allergiques graves associées à l'adalimumab ont été rares. Pendant les essais cliniques, les réactions allergiques non graves associées à l'adalimumab ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques, ont été rapportés après administration de l'adalimumab. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Hulio doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Immunosuppression

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

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

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

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

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

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

Tous les patients, notamment ceux ayant des antécédents de traitement immunosuppresseur intense ou atteints de psoriasis et ayant des antécédents de puvathérapie (psoralène + UVA), devront être examinés à la recherche d'un cancer cutané, autre que mélanome, avant et pendant le traitement par Hulio. Des cas de mélanome et de carcinome à cellules de Merkel ont été également rapportés chez les patients traités par anti-TNF y compris l'adalimumab (voir rubrique 4.8).

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

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

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopenie, y compris d'anémie aplasique, ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives (par ex : thrombocytopenie, leucopénie) ont été observés avec l'adalimumab. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (par ex : fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur) sous adalimumab. L'arrêt du traitement par Hulio 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. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'infection par des vaccins vivants chez les patients recevant l'adalimumab.

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

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

Insuffisance cardiaque congestive

Dans un essai clinique mené avec un autre antagoniste du TNF, on a observé une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque congestive. Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive ont aussi été rapportés chez des patients sous adalimumab. L'adalimumab doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). L'adalimumab est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Hulio 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 Hulio peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par l'adalimumab sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes évoquant un syndrome de type lupus à la suite d'un traitement par Hulio et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Hulio 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 l'adalimumab est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par adalimumab nécessitant une intervention chirurgicale doit être surveillé attentivement afin de dépister des infections, et des actions appropriées doivent être entreprises. L'expérience concernant la tolérance de l'adalimumab chez les patients opérés pour arthroplastie est limitée.

Occlusion du grêle

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

Sujets âgés

La fréquence des infections graves chez les sujets traités par l'adalimumab âgés de plus de 65 ans (3,7 %) est plus élevée que chez les patients de moins de 65 ans (1,5 %). Certains cas ont eu une issue fatale. Une attention particulière concernant le risque d'infection doit être apportée lors du traitement des sujets âgés.

Population pédiatrique

Voir vaccinations ci-dessus.

Excipients à effet notoire

Sorbitol

Ce médicament contient du sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

Sodium

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

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

L'adalimumab a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique prenant de l'adalimumab en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque l'adalimumab était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration d'adalimumab sans méthotrexate a entraîné une augmentation de la formation d'anticorps, une augmentation de la clairance et une réduction de l'efficacité de l'adalimumab (voir rubrique 5.1).

L'association d'adalimumab et d'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

L'association d'adalimumab et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Hulio.

Grossesse

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

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

Dans une étude de toxicité sur le développement réalisée chez des singes, il n'y a eu aucun signe évocateur d'une éventuelle toxicité maternelle, d'embryo-toxicité ou de potentiel tératogène. On ne dispose pas de données précliniques sur la toxicité 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'adalimumab doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

L'adalimumab peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges et des troubles visuels peuvent survenir après l'administration d'adalimumab (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

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 classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence dans le tableau 6 ci-dessous : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100 < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des

données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, 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 6 : Effets indésirables

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|--|------------------------|--|
| Infections et infestations* | Très fréquent | Infections des voies respiratoires (y compris infections des voies respiratoires basses et infections des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, 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 <i>Mycobacterium avium complex</i>). 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 malphigien spino-cellulaire). Tumeur bénigne. |
| | Peu fréquent | Lymphome**. Tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde). Mélanome**. |
| | Rare | Leucémie ¹⁾ . |
| | Fréquence indéterminée | Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ¹⁾ , Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) ¹⁾ , Sarcome de Kaposi |

| 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 immunitaire* | Fréquent | Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière). |
| | Peu fréquent | Sarcoïdose ¹⁾ . Vascularite. |
| | Rare | Anaphylaxie ¹⁾ . |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Augmentation du taux de lipides. |
| | Fréquent | Hypokaliémie. Augmentation de l'acide urique. Taux anormal de sodium dans le sang. Hypocalcémie. Hyperglycémie. Hypophosphatémie. Déshydratation. |
| Affections psychiatriques | Fréquent | Troubles de l'humeur (y compris dépression). Anxiété. Insomnie. |
| Affections du système nerveux* | Très fréquent | Céphalées. |
| | Fréquent | Paresthésies (y compris hypoesthésie). Migraine. Compression des racines nerveuses. |
| | Peu fréquent | Accident vasculaire cérébral ¹⁾ . Tremblements. Neuropathie. |
| | Rare | Sclérose en plaques. Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré) ¹⁾ . |
| Affections oculaires | Fréquent | Troubles visuels. Conjonctivite. Blépharite. Gonflement des yeux. |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|---|---------------|---|
| | Peu fréquent | Diplopie |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Fréquent | Vertiges |
| | Peu fréquent | Surdité. Acouphènes. |
| Affections cardiaques* | Fréquent | Tachycardie. |
| | Peu fréquent | Infarctus du myocarde ¹⁾ . Arythmies. Insuffisance cardiaque congestive. |
| | Rare | Arrêt cardiaque. |
| Affections vasculaires | Fréquent | Hypertension. Bouffées de chaleur. Hématomes. |
| | Peu fréquent | Anévrisme aortique. Occlusion vasculaire. Thrombophlébite. |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* | Fréquent | Asthme. Dyspnée. Toux. |
| | Peu fréquent | Embolie pulmonaire ¹⁾ . Maladie pulmonaire interstitielle. Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Pneumopathie. Épanchement pleural ¹⁾ . |
| | Rare | Fibrose pulmonaire ¹⁾ . |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Douleurs abdominales. Nausées et vomissements. |
| | Fréquent | Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-œsophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren. |
| | Peu fréquent | Pancréatite, Dysphagie. Œdème du visage. |
| | Rare | Perforation intestinale ¹⁾ . |
| Affections hépatobiliaires* | Très fréquent | Élévation des enzymes hépatiques. |
| | Peu fréquent | Cholécystite et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie. |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|--|------------------------|---|
| | Rare | Hépatite. Réactivation d'hépatite B ¹⁾ . Hépatite auto-immune ¹⁾ . |
| | Fréquence indéterminée | Insuffisance hépatique ¹⁾ . |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Très fréquent | Rash (y compris éruption exfoliative). |
| | Fréquent | Aggravation ou apparition d'un psoriasis (y compris psoriasis pustulaire palmoplantaire) ¹⁾ . Urticaire. Ecchymoses (y compris purpura). Dermatite (y compris eczéma). Onychoclasie. Hyperhidrose. Alopécie ¹⁾ . Prurit. |
| | Peu fréquent | Sueurs nocturnes. Cicatrice. |
| | Rare | Érythème polymorphe ¹⁾ . Syndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ . Angioœdème ¹⁾ . Vascularite cutanée ¹⁾ . Réaction lichénoïde cutanée ¹⁾ . |
| | Fréquence indéterminée | Aggravation des symptômes de dermatomyosite ¹⁾ . |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Douleurs musculo-squelettiques. |
| | Fréquent | Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique). |
| | Peu fréquent | Rhabdomyolyse. Lupus érythémateux disséminé. |
| | Rare | Syndrome de 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. |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|--|------------------------|--|
| | | Fièvre ¹⁾ . |
| | Peu fréquent | Inflammation. |
| Investigations* | Fréquent | Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques (incluant un allongement du temps de céphaline activé). Positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin). Augmentation du taux sanguin de lactate deshydrogénase. |
| | Fréquence indéterminée | Augmentation du poids ²⁾ |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Fréquent | Mauvaise cicatrisation. |

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

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

¹⁾ y compris les données des notifications spontanées

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

Uvéite

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

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions au point d'injection

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

Infections

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

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

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

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patient-années lors des études avec l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite). De plus, aucun cas de cancer n'a été observé chez 192 patients pédiatriques représentant une exposition de 498,1 patient-années lors des études avec l'adalimumab dans la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80,0 patient-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 60 patients pédiatriques représentant une exposition de 58,4 patient-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans l'uvéite pédiatrique.

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

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

En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux 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 adalimumab et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3 441 traités par adalimumab dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux.

Événements hépatobiliaires

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III portant sur l'adalimumab chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations de l'ALAT ≥ 3 x LSN sont survenues chez 0,9 % des patients traités par adalimumab et chez 0,9 % des patients du groupe contrôle.

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

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés portant sur l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'uvéïte pour une durée allant jusqu'à 80 semaines, avec une durée médiane d'exposition de respectivement 166,5 jours et 105,0 jours pour les patients traités par adalimumab et les patients du groupe contrôle, des élévations de l'ALAT ≥ 3 x LSN sont survenues chez 2,4 % des patients traités par adalimumab et 2,4 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALAT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas, les élévations étaient transitoires et réversibles lors de la poursuite du traitement. Cependant, au cours de la surveillance post-marketing, des insuffisances hépatiques ainsi que des désordres hépatiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance

hépatique, tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes ont été 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 adalimumab et azathioprine/6-mercaptopurine comparativement à l'adalimumab utilisé seul.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Mécanisme d'action

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

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

Effets pharmacodynamiques

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

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

endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont mis en évidence une cicatrisation de la muqueuse chez les patients traités par l'adalimumab.

Efficacité et sécurité cliniques

Adultes avec une polyarthrite rhumatoïde

L'adalimumab a fait l'objet d'études chez plus de 3 000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité et le profil de sécurité de l'adalimumab ont été évalués dans cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle. Certains patients ont été traités pendant 120 mois.

L'étude I sur la PR a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un 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'adalimumab ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude II sur la PR a évalué 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un médicament anti-rhumatismal de fond avait échoué. Les patients ont été traités par 20 ou 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en alternance avec un placebo, ou chaque semaine pendant 26 semaines ; un placebo a été administré toutes les semaines pendant la même durée. Aucun autre médicament 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'adalimumab toutes les semaines pendant 52 semaines, et le troisième a été traité par 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Après la fin de la première période de 52 semaines, 457 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle l'adalimumab a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines en association au méthotrexate pendant 10 ans.

L'étude IV sur la PR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans. 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 léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients après randomisation ont reçu soit 40 mg d'adalimumab soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

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

Le critère de jugement principal des études I, II et III sur la PR et le critère de jugement secondaire de l'étude IV sur la PR étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 (score American College of Rheumatology) à la 24^e ou la 26^e semaine. Le critère de jugement principal dans l'étude V sur la PR était le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ACR 50 à la

semaine 52. Les études III et V sur la PR avaient un critère de jugement principal supplémentaire à 52 semaines, à savoir le retard de progression de la maladie (attesté par les résultats radiologiques). L'étude III sur la PR avait aussi comme critère de jugement principal les modifications de la qualité de vie.

Réponse ACR

Le pourcentage de patients sous adalimumab qui ont obtenu une réponse ACR 20, 50 ou 70 a été cohérent dans les essais I, II et III sur la PR. Le tableau 7 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

Tableau 7 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo (pourcentage de patients)

| Réponse | Étude I ^{a**} sur la PR | | Étude II ^{a**} sur la PR | | Étude III ^{a**} sur la PR | |
|---------|------------------------------------|---|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--|
| | Placebo/MTX ^c n = 60 | Adalimumab ^b /M TX ^c n = 63 | Placebo n = 110 | Adalimumab ^b n = 113 | Placebo/MTX ^c n = 200 | Adalimumab ^b /MTX ^c n = 207 |
| ACR 20 | | | | | | |
| 6 mois | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 12 mois | 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 Étude I sur la PR à 24 semaines, étude II sur la PR à 26 semaines et étude III sur la PR à 24 et 52 semaines

^b Dose de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines

^c MTX = méthotrexate

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

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

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

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

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

Dans l'étude V sur la PR chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente, naïfs de méthotrexate, un traitement associant adalimumab et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul ou adalimumab seul à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 8).

Tableau 8 : Réponses ACR dans l'étude V sur la PR (pourcentage de patients)

| Réponse | MTX n = 257 | Adalimumab n = 274 | Adalimumab/ MTX n = 268 | Valeur de p^a | Valeur de p^b | Valeur de p^c |
|--|----------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| ACR 20 | | | | | | |
| Semaine 52 | 62,6 % | 54,4 % | 72,8 % | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| Semaine 104 | 56,0 % | 49,3 % | 69,4 % | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 | | | | | | |
| Semaine 52 | 45,9 % | 41,2 % | 61,6 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| Semaine 104 | 42,8 % | 36,9 % | 59,0 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 | | | | | | |
| Semaine 52 | 27,2 % | 25,9 % | 45,5 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| Semaine 104 | 28,4 % | 28,1 % | 46,6 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a. La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney. b. La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par adalimumab seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney. c. La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par adalimumab seul et par méthotrexate seul par le test U de Mann-Whitney. | | | | | | |

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez les patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 542 patients randomisés dans le bras adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, 170 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 154 patients (90,6%) ont eu une réponse ACR 20 ; 127 patients (74,7%) ont eu une réponse ACR 50 et 102 patients (60,0%) ont eu une réponse ACR 70.

À la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association adalimumab/méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 (CRP) < 2,6) comparativement à 20,6 % des patients ayant reçu le méthotrexate seul et 23,4 % des patients ayant reçu l'adalimumab seul. Le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate ($p < 0,001$) et à l'adalimumab en monothérapie ($p < 0,001$) dans l'obtention d'un état d'activité basse de la maladie pour les patients chez qui une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avait été récemment diagnostiquée. La réponse pour les deux bras de monothérapie était similaire ($p = 0,447$). Sur 342 patients initialement randomisés pour recevoir l'adalimumab seul ou l'association adalimumab/méthotrexate qui ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert, 171 patients ont terminé 10 ans de traitement par adalimumab. Parmi ces patients, 109 patients (63,7 %) étaient en rémission à 10 ans.

Réponse radiographique

Dans l'étude III sur la PR, dans laquelle les patients traités par adalimumab avaient une polyarthrite rhumatoïde d'une durée moyenne de 11 ans environ, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de modification du score total de Sharp (STS) et de ses

composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. Les patients traités par l'adalimumab associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate à 6 et 12 mois (voir tableau 9).

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

Tableau 9 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III sur la PR

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

^a Méthotrexate

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

^c D'après les analyses de rang

^d JSN, *Joint space narrowing*

Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de variation du score total de Sharp (voir tableau 10).

Tableau 10 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V sur la PR

| | MTX n = 257 (intervalle de confiance à 95 %) | Adalimumab n = 274 (intervalle de confiance à 95 %) | Adalimumab/ MTX n = 268 (intervalle de confiance à 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 La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

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

^c La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par adalimumab seul et par méthotrexate seul 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 adalimumab/méthotrexate (respectivement 63,8 % et 61,2 %) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4 % et 33,5 %, $p < 0,001$) et l'adalimumab en monothérapie (respectivement 50,7 %, $p < 0,002$ et 44,5 %, $p < 0,001$).

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

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

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

une diminution statistiquement significative de la fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle de traitement pour maladie chronique (FACIT).

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

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

Psoriasis en plaques chez l'adulte

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

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

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

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

Un des principaux critères d'évaluation des études I et II sur le psoriasis était le pourcentage de patients ayant atteint une réponse PASI 75 entre l'inclusion et la semaine 16 (voir tableaux 11 et 12).

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

| | Placebo N = 398 n (%) | Adalimumab 40 mg 1 sem/2* N = 814 n (%) |
|--|--------------------------------------|--|
| ≥ PASI 75^a | 26 (6,5) | 578 (70,9) ^b |
| PASI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0) ^b |
| PGA : clair/minimal | 17 (4,3) | 506 (62,2) ^b |
| ^a Le pourcentage de patients atteignant une réponse PASI 75 a été calculé comme un taux ajusté en fonction du centre d’étude. ^b $p < 0,001$, adalimumab <i>versus</i> placebo *une semaine sur deux | | |

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

| | Placebo N = 53 n (%) | MTX N = 110 n (%) | Adalimumab 40 mg 1 sem/2 N = 108 n (%) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|---|
| ≥ PASI 75 | 10 (18,9) | 39 (35,5) | 86 (79,6) ^{a, b} |
| PASI 100 | 1 (1,9) | 8 (7,3) | 18 (16,7) ^{c, d} |
| PGA : clair/minimal | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) ^{a, b} |
| ^a $p < 0,001$ adalimumab <i>versus</i> placebo ^b $p < 0,001$ adalimumab <i>versus</i> méthotrexate ^c $p < 0,01$ adalimumab <i>versus</i> placebo ^d $p < 0,05$ adalimumab <i>versus</i> méthotrexate | | | |

Dans l’étude I sur le psoriasis, 28 % des patients ayant présenté une réponse PASI 75 et randomisés à nouveau pour recevoir le placebo à la semaine 33 et 5 % de ceux poursuivant le traitement par adalimumab ($p < 0,001$) ont présenté une « diminution de la réponse appropriée » (score PASI entre la semaine 33 et la semaine 52 [inclusive] se traduisant par une réponse $< \text{PASI } 50$ par rapport à l’inclusion, avec un minimum d’augmentation de 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33). Parmi les patients présentant une diminution de la réponse appropriée après la re-randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l’étude d’extension en ouvert, 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 adalimumab pendant 52 semaines dans l’étude I et ont poursuivi le traitement par adalimumab dans l’étude d’extension en ouvert. Le taux de réponse PASI 75 et PGA « clair ou minimal » chez ces patients étaient respectivement de 74,7 % et 59,0 % après 108 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (total de 160 semaines). Dans une analyse où tous les patients sortis d’essai pour effets indésirables ou pour manque d’efficacité, ou pour lesquels la dose a été augmentée, ont été considérés comme non-répondeurs ; le taux de réponse PASI 75 et PGA « clair ou minimal » chez ces patients étaient respectivement de 69,6 % et 55,7 % après 108 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (total de 160 semaines).

Un total de 347 patients répondeurs stables ont participé à une évaluation d’interruption de traitement et de retraitement dans une étude d’extension en ouvert. Durant la période d’interruption de traitement, les symptômes du psoriasis sont réapparus au cours du temps avec un délai médian de rechute (régression vers un PGA « modéré » ou plus sévère) d’environ 5 mois. Aucun patient n’a présenté de

rebond durant la phase d'interruption de traitement. 76,5 % (218/285) des patients qui sont entrés dans la période de retraitement ont eu une réponse PGA « clair ou minimal » après 16 semaines de retraitement, indépendamment du fait qu'ils aient rechuté ou non durant l'interruption de traitement (69,1 % [123/178] pour les patients qui ont rechuté durant la période d'interruption et 88,8 % [95/107] pour les patients qui n'ont pas rechuté durant la période d'interruption). Un profil de tolérance similaire a été observé durant le retraitement et avant l'interruption de traitement.

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

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

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

L'étude IV dans le psoriasis a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab *versus* placebo chez 217 patients adultes atteints de psoriasis unguéal modéré à sévère. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab, suivie par 40 mg toutes les deux semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou un placebo pendant 26 semaines suivi d'un traitement par adalimumab en ouvert pendant 26 semaines supplémentaires. L'évaluation du psoriasis unguéal a été faite sur la base de l'indice modifié de sévérité du psoriasis unguéal (mNAPSI, *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), de l'évaluation globale par le médecin de la sévérité du psoriasis des ongles des mains (PGA-F, *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) et de l'indice de sévérité du psoriasis unguéal (NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*) (voir tableau 13). L'adalimumab a démontré un bénéfice dans le traitement des patients atteints de psoriasis unguéal présentant différents degrés d'atteinte cutanée (Surface Corporelle Atteinte SCA ≥ 10 % (60 % des patients) et SCA < 10 % et ≥ 5 % (40 % des patients)).

Tableau 13 : Étude IV sur le psoriasis – Résultats d’efficacité à 16, 26 et 52 semaines

| Critère | Semaine 16 Phase contrôlée <i>versus</i> placebo | | Semaine 26 Phase contrôlée <i>versus</i> placebo | | Semaine 52 Phase en ouvert |
|---|--|---|--|---|---------------------------------------|
| | Placebo N = 108 | Adalimuma b 40 mg 1 sem/2 N = 109 | Placebo N = 108 | Adalimuma b 40 mg 1 sem/2 N = 109 | Adalimumab 40 mg 1 sem/2 N = 80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0 ^a | 3,4 | 46,6 ^a | 65,0 |
| PGA-F clair/minimal et ≥ 2-grade d’amélioration (%) | 2,9 | 29,7 ^a | 6,9 | 48,9 ^a | 61,3 |
| Pourcentage de variation du NAPSI des ongles des mains total (%) | -7,8 | -44,2 ^a | -11,5 | -56,2 ^a | -72,2 |
| ^a $p < 0,001$ adalimumab <i>versus</i> placebo | | | | | |

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

Maladie de Crohn chez l'adulte

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

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

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

Les taux d’induction d’une rémission et de réponse enregistrés dans les études I et II sur la MC sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique (pourcentage de patients)

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

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

Dans l'étude III sur la MC, 58 % (499/854) des patients présentaient une réponse clinique à la semaine 4 et ont été évalués dans l'analyse principale. Parmi les patients présentant une réponse clinique à la semaine 4, 48 % avaient été préalablement exposés à un autre traitement anti-TNF. Les taux de maintien de la rémission et de réponse sont présentés dans le tableau 15. 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 comparé au placebo à la semaine 56.

Tableau 15 : Maintien de la rémission clinique et de la réponse clinique (pourcentage de patients)

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

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

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

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes.

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

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

Qualité de vie

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

Uvéite chez l'adulte

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

L'étude UV I a évalué 217 patients présentant une uvéïte active malgré un traitement par corticoïdes (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 60 mg/jour). Au moment de l'inclusion dans l'étude, tous

les patients ont reçu une dose de 60 mg/jour de prednisone pendant deux semaines, progressivement réduite selon un schéma standardisé imposé jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 15.

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

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

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

Réponse clinique

Les résultats des deux études ont mis en évidence une réduction statistiquement significative du risque de rechute chez les patients traités par adalimumab comparativement aux patients recevant le placebo (voir tableau 16). Les deux études ont montré un effet précoce et durable sur le taux de rechute sous adalimumab comparativement au placebo (voir figure 1).

Tableau 16 : Délai de survenue de la rechute dans les études UV I et UV II

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

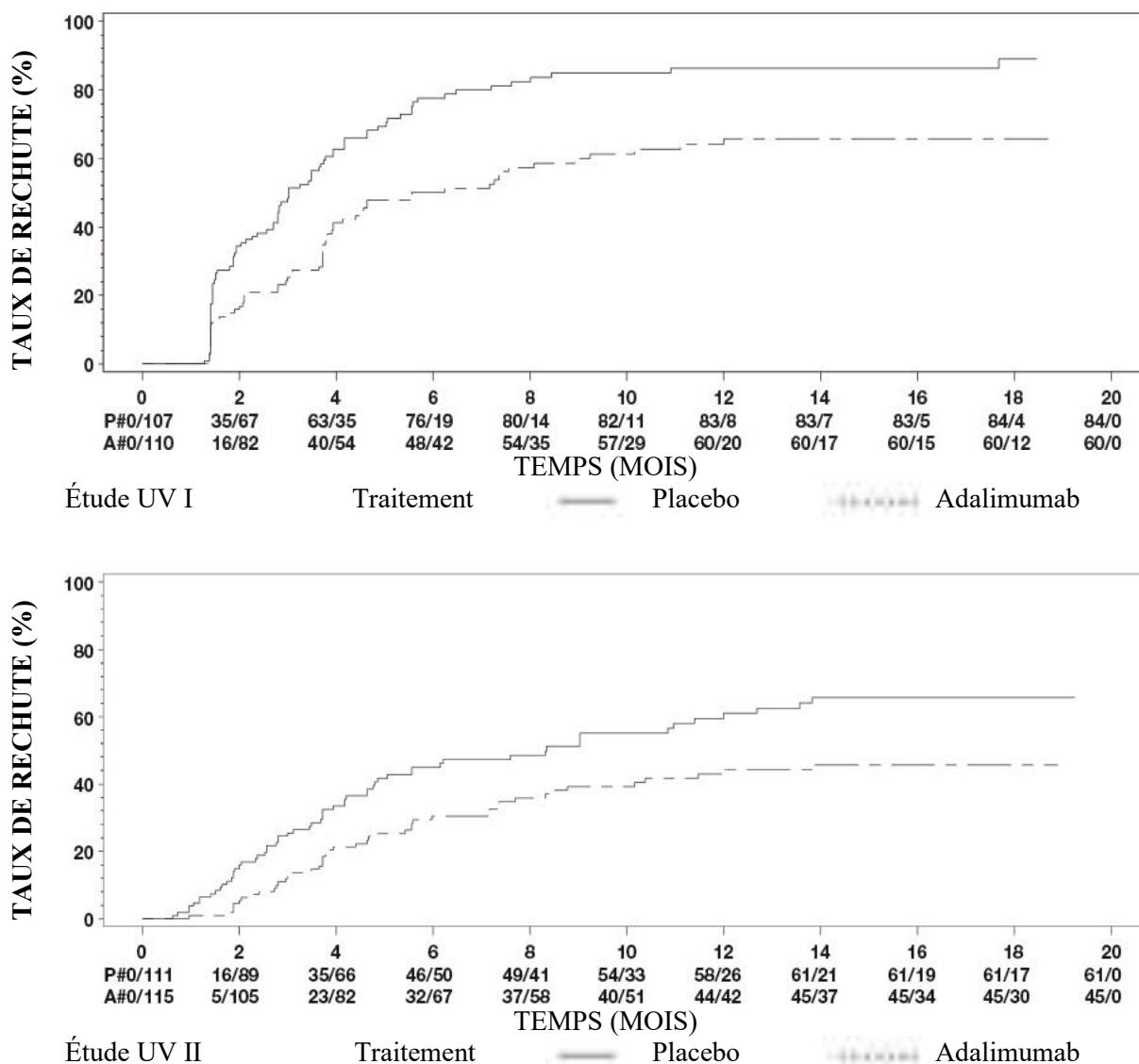
Remarque : La rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

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

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

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

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



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

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

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

diminué après cette période. Dans l'ensemble, parmi les patients sortis de l'étude, 18 % ont arrêté l'étude en raison d'événements indésirables et 8 % en raison d'une réponse insuffisante au traitement par l'adalimumab.

Qualité de vie

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

Immunogénicité

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.

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

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)

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

AJIp I

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

Tableau 17 : Distribution des patients par âge et doses d'adalimumab reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert

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

Les patients présentant une réponse ACR 30 pédiatrique en semaine 16 étaient éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle (DA) et ils ont reçu de l'adalimumab à raison de 24 mg/m² jusqu'à un maximum de 40 mg ou le placebo toutes les deux semaines pendant 32 semaines de plus ou jusqu'à une poussée de la maladie. Une poussée était définie comme une aggravation d'au moins 30 % d'au moins 3 des 6 critères du score ACR pédiatrique, la présence d'au moins 2 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 18 : Réponses ACR 30 Pédiatrique dans l'étude de l'AJI

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

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

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Chez les sujets qui avaient répondu en semaine 16 (n = 144), les réponses ACR 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 de l'adalimumab pendant toute l'étude. Dix-neuf patients dont 11 du groupe d'âge de 4 à 12 ans et 8 du groupe d'âge de 13 à 17 ans ont été traités pendant 6 ans ou plus.

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

AJIp II

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude en ouvert, 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 de l'adalimumab à la dose de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 20 mg en une seule injection sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant au moins 24 semaines. Durant l'étude, la plupart des patients avaient un traitement concomitant par MTX, une plus faible proportion avait des corticoïdes ou des AINS.

À la semaine 12 et à la semaine 24, la réponse ACR 30 Pédiatrique était de 93,5 % et de 90,0 %, respectivement, en utilisant les données observées. La proportion de patients avec ACR 50/70/90 Pédiatrique à la semaine 12 et à la semaine 24 était respectivement de 90,3 %/61,3 %/38,7 % et 83,3 %/73,3 %/36,7 %. 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 de l'adalimumab durant toute cette période. Globalement, 20 patients ont été traités pendant 60 semaines ou plus.

Arthrite liée à l'enthésite

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

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

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

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

Tableau 19 : Psoriasis en plaques pédiatrique – Résultats d’efficacité à 16 semaines

| | MTX ^a N = 37 | Adalimumab 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines ^b N = 38 |
|---|----------------------------|---|
| PASI 75 ^b | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| PGA : Clair/minimal ^c | 15 (40,5 %) | 23 (60,5 %) |
| ^a MTX = méthotrexate ^b $p = 0,027$, adalimumab 0,8 mg/kg <i>versus</i> MTX. ^c $p = 0,083$, adalimumab 0,8 mg/kg <i>versus</i> 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 de l’enfant et l’adolescent

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

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

À la semaine 4, les patients ont été randomisés selon un rapport 1/1, en fonction de leur poids à cette date, pour recevoir le schéma posologique d’entretien soit à dose faible soit à dose standard, comme le montre le tableau 20.

Tableau 20 : Schéma posologique d’entretien

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

Résultats d’efficacité

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

Les taux de rémission clinique et de réponse clinique (définie par une réduction du score PCDAI d'au moins 15 points par rapport à la valeur initiale) sont présentés dans le tableau 21. Les taux d'arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs sont présentés dans le tableau 22.

| Tableau 21 : Étude sur la MC pédiatrique - Rémission et réponse cliniques (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 | | | |
| Rémission clinique | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Réponse clinique | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| Semaine 52 | | | |
| Rémission clinique | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Réponse clinique | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |

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

| Tableau 22 : Étude sur la MC pédiatrique - Arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs et fermeture des fistules | | | |
|--|---|---|-----------------------------------|
| | Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines N = 33 | Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines N = 38 | Valeur de p^1 |
| Arrêt des corticoïdes | | | |
| Semaine 26 | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| Semaine 52 | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| Arrêt des immunomodulateurs² | | | |
| Semaine 52 | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| Fermeture des fistules³ | | | |
| Semaine 26 | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| Semaine 52 | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |

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

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

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

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

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

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

Uvélite chez l'enfant et l'adolescent

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

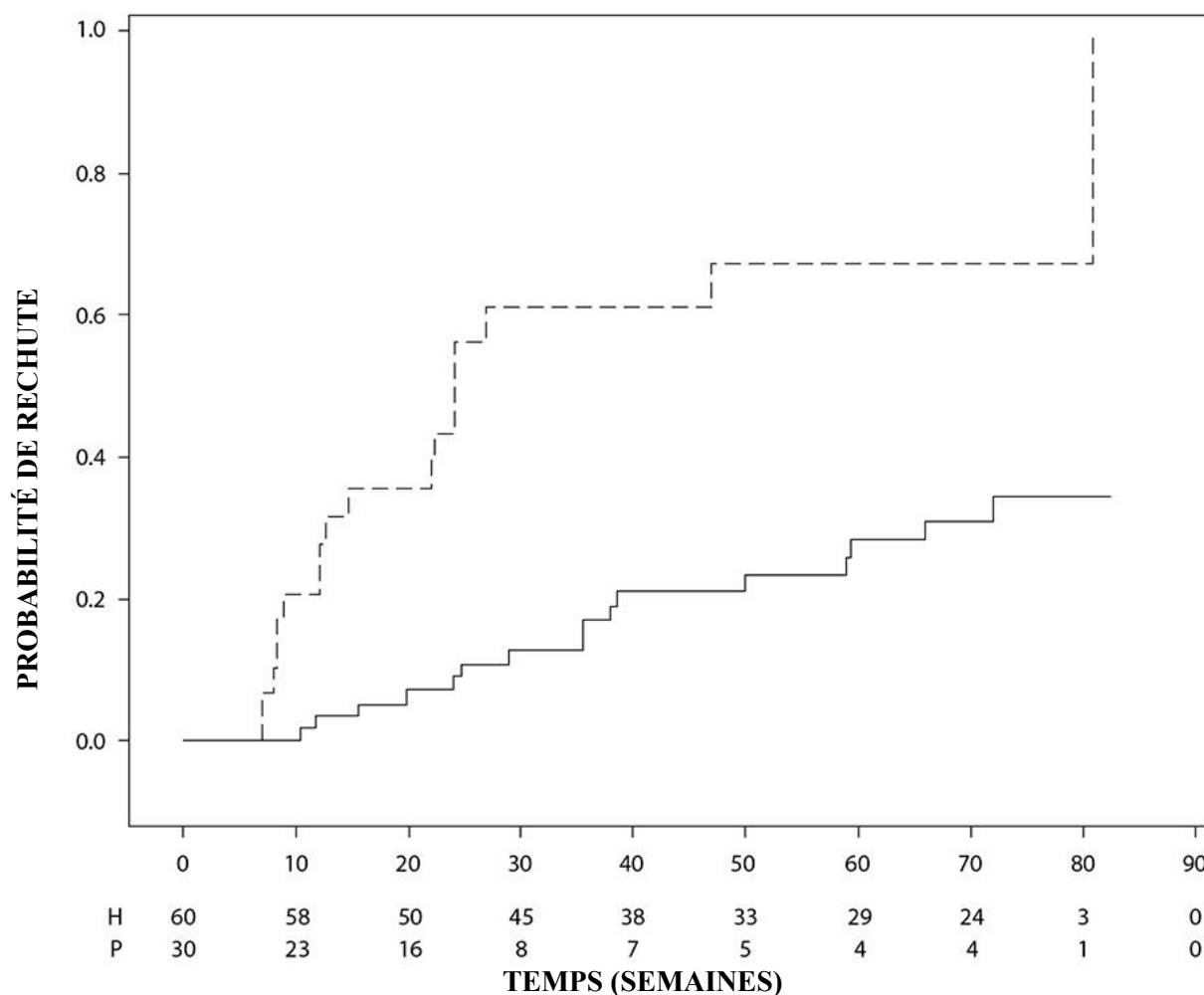
antérieure non infectieuse associée à une AJI qui étaient réfractaires à un traitement d'au moins 12 semaines par le méthotrexate. Les patients ont reçu soit un placebo soit 20 mg d'adalimumab (s'ils pesaient < 30 kg) ou 40 mg d'adalimumab (s'ils pesaient ≥ 30 kg) toutes les deux semaines en association avec leur dose initiale de méthotrexate.

Le critère principal d'évaluation était le « délai de survenue de la rechute ». Les critères déterminant la rechute étaient une aggravation ou l'absence prolongée d'amélioration de l'inflammation oculaire, une amélioration partielle avec le développement de comorbidités oculaires prolongées ou l'aggravation des comorbidités oculaires, l'utilisation non autorisée de médicaments concomitants et la suspension du traitement sur une durée de temps prolongée.

Réponse clinique

L'adalimumab a retardé de manière significative le délai de survenue de la rechute *versus* placebo (voir figure 2, $p < 0,0001$ test de log rank). Le délai médian de survenue de la rechute était de 24,1 semaines pour les patients recevant le placebo, tandis que le délai médian de survenue de la rechute n'a pas pu être estimé pour les patients traités par l'adalimumab car moins de la moitié de ces patients a présenté une rechute. L'adalimumab a diminué de manière significative le risque de rechute de 75 % par rapport au placebo, comme le montre le *hazard ratio* (HR = 0,25 [IC à 95 % : 0,12, 0,49]).

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant le délai de survenue de la rechute dans l'étude sur l'uvéïte pédiatrique



Traitement ----- Placebo _____ Adalimumab
 Remarque : P = Placebo (Nombre de patients à risque) ; H = Adalimumab (Nombre de patients à risque).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

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

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

Après administration sous-cutanée d'une dose de 24 mg/m² (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 ± 6,6 µg/ml lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 11,8 ± 4,3 µg/ml en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée de 0,8 mg/kg (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 ± ET) était d'environ 7,4 ± 5,8 µg/ml (CV 79 %).

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

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

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

Relation exposition-réponse dans la population pédiatrique

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

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

Adultes

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

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

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

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

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

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

Élimination

Les analyses pharmacocinétiques de population portant sur des données recueillies chez plus de 1 300 patients atteints de PR ont révélé une tendance à une augmentation de la clairance apparente de l'adalimumab avec une augmentation du poids corporel. Après ajustement en fonction des différences pondérales, le sexe et l'âge ont semblé avoir peu d'effet sur la clairance de l'adalimumab. Il a été observé que les taux sériques d'adalimumab libre (non lié aux anticorps anti-adalimumab, AAA) étaient plus bas chez les patients dont les AAA étaient mesurables.

Insuffisance hépatique ou rénale

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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 cynomolgus à 0, 30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de fœto-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

Glutamate monosodique
Sorbitol (E420)
Méthionine
Polysorbate 80
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Une seringue préremplie d'Hulio peut être conservée à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 8 semaines maximum, à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit être jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Hulio 20 mg solution injectable en seringue préremplie à usage unique avec protège-aiguille automatique. La seringue est fabriquée en polymère de cyclo-oléfine avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une aiguille (acier inoxydable) avec capuchon (polymère butyle/diène et polypropylène).

Boîtes de :

- 1 seringue préremplie
- 2 seringues préremplies

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

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

EU/1/18/1319/009

EU/1/18/1319/010

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

Date de première autorisation : 17 septembre 2018

Date du dernier renouvellement : 03 août 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hulio 40 mg/0,8 mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon contient 38,2 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution claire ou légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Hulio 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 à plusieurs traitements de fond (DMARD). Hulio peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, voir rubrique 5.1). L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Hulio 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 chez l'enfant et l'adolescent

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

Hidrosadénite suppurée chez l'adolescent

Hulio est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée

à sévère, chez les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'hydrosadénite suppurée (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent

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

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

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

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Hulio doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Hulio est indiqué. Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Hulio (voir rubrique 4.4). Une carte de surveillance sera remise aux patients traités par Hulio.

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

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

Posologie

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 2 ans

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

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Arthrite liée à l'enthésite

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

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

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

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

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

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

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

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

Si le traitement est interrompu, Hulio peut être réintroduit si nécessaire.

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent

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

Tableau 4 : Posologie d’Hulio chez les enfants et les adolescents atteints de la maladie de Crohn

| Poids du patient | Dose d’induction | Dose d’entretien à partir de la semaine 4 |
|-------------------------|--|--|
| < 40 kg | <ul style="list-style-type: none">40 mg en semaine 0 et 20 mg en semaine 2 <p>S’il est nécessaire d’obtenir une réponse plus rapide au traitement, sachant que le risque d’événements indésirables peut être plus important avec une dose d’induction plus élevée, la posologie suivante peut être administrée :</p> <ul style="list-style-type: none">80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2 | 20 mg toutes les deux semaines |
| ≥ 40 kg | <ul style="list-style-type: none">80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2 <p>S’il est nécessaire d’obtenir une réponse plus rapide au traitement, sachant que le risque d’événements indésirables peut être plus important avec une dose d’induction plus élevée, la posologie suivante peut être administrée :</p> <ul style="list-style-type: none">160 mg en semaine 0 et 80 mg en semaine 2 | 40 mg toutes les deux semaines |

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

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

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

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

D’autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d’Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Rectocolite hémorragique chez l’enfant et l’adolescent

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

Tableau 5 : Posologie d’Hulio chez les enfants et les adolescents atteints de rectocolite hémorragique

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

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

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

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

Différents dosages et/ou formes pharmaceutiques d’Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Uvéite chez l’enfant et l’adolescent

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

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

Tableau 6 : Posologie d’Hulio chez les enfants et les adolescents atteints d’uvéite

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

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

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

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

D’autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d’Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

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

Mode d'administration

Hulio 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 permettre aux patients de s'injecter une dose complète de 40 mg.

4.3 Contre-indications

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Infections

Les patients recevant des antagonistes du TNF (facteur de nécrose tumorale) 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 adalimumab. 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 Hulio ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées. Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, par exemple histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Hulio 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 Hulio doivent faire l'objet d'une surveillance soignée et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, l'administration d'adalimumab 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 Hulio chez des patients ayant des antécédents d'infection récidivante ou dans des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs.

Infections graves

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

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

Tuberculose

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

Avant l'instauration du traitement par Hulio, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (« latente »). Ce bilan doit comprendre une évaluation médicale détaillée chez les patients ayant des antécédents de tuberculose ou d'exposition antérieure possible à des patients atteints de tuberculose active et/ou d'un traitement immunosuppresseur actuel ou ancien. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est conseillé de noter la réalisation et les résultats de ces tests dans la carte de surveillance du patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut donner des faux-négatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.

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

Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'instauration d'Hulio 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 antituberculeux approprié ne peut être confirmée.

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

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

Autres infections opportunistes

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

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

Réactivation d'hépatite B

Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris l'adalimumab et qui étaient porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, antigène de surface positif). Certains cas ont eu une issue fatale. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'infection à VHB avant l'instauration d'un traitement par adalimumab. 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 adalimumab, 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, Hulio doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doivent être instaurés.

Événements neurologiques

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

Réactions allergiques

Pendant les essais cliniques, les réactions allergiques graves associées à l'adalimumab ont été rares et des réactions allergiques non graves imputables à l'adalimumab ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques, ont été rapportés après administration de l'adalimumab. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Hulio doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Immunosuppression

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

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

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

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

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

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

Tous les patients, notamment ceux ayant des antécédents de traitement immunosuppresseur intense ou atteints de psoriasis et ayant des antécédents de puvathérapie (psoralène + UVA), devront être examinés à la recherche d'un cancer cutané, autre que mélanome, avant et pendant le traitement par Hulio. 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 l'adalimumab. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (par ex : fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur) sous Hulio. L'arrêt du traitement par adalimumab 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. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'infection par des vaccins vivants chez les patients recevant l'adalimumab.

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

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

Insuffisance cardiaque congestive

Dans un essai clinique mené avec un autre antagoniste du TNF, on a observé une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque congestive. Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive ont aussi été rapportés chez des patients sous adalimumab. L'adalimumab doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). L'adalimumab est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Hulio 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 Hulio peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par l'adalimumab sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes évoquant un syndrome de type lupus à la suite d'un traitement par Hulio et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Hulio ne devra pas être poursuivi (voir rubrique 4.8).

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

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

L'administration concomitante d'adalimumab avec d'autres médicaments anti-rhumatismaux de fond biologiques (par exemple anakinra et abatacept) ou avec d'autres anti-TNF n'est pas recommandée en

raison de l'augmentation possible du risque d'infections, y compris d'infections graves, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles (voir rubrique 4.5).

Chirurgie

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

Occlusion du grêle

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

Sujets âgés

La fréquence des infections graves chez les sujets traités par l'adalimumab âgés de plus de 65 ans (3,7%) est plus élevée que chez les patients de moins de 65 ans (1,5%). Certains cas ont eu une issue fatale. Une attention particulière concernant le risque d'infection doit être apportée lors du traitement des sujets âgés.

Population pédiatrique

Voir vaccinations ci-dessus.

Excipients à effet notoire

Sorbitol

Ce médicament contient du sorbitol (E420). Ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant une intolérance héréditaire au fructose.

Sodium

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

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

L'adalimumab a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique prenant de l'adalimumab en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque l'adalimumab était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration de l'adalimumab sans méthotrexate a entraîné une augmentation de la formation d'anticorps, une augmentation de la clairance et une réduction de l'efficacité de l'adalimumab (voir rubrique 5.1).

L'association d'Hulio et d'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

L'association d'Hulio et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Hulio.

Grossesse

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

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

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

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

Hulio peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges et des troubles visuels peuvent survenir après l'administration d'Hulio (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

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 classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence dans le tableau 7 ci-dessous : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des

données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. La présence d'un astérisque (*) dans la colonne « Classe de systèmes d'organes » indique que de plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8.

Tableau 7 : Effets indésirables

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|------------------------------|---------------|--|
| Infections et infestations * | Très fréquent | Infection des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires supérieures et inférieures, 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, histoplasmosse et infection à <i>Mycobacterium avium</i> complex). Infections bactériennes. Infections oculaires. Diverticulite ¹⁾ |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|--|------------------------|---|
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)* | Fréquent | Cancer de la peau, à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome spino-cellulaire). Tumeur bénigne. |
| | Peu fréquent | Lymphome**. Tumeur des organes solides (y compris cancer du sein, tumeur du poumon et tumeur de la thyroïde). Mélanome**. |
| | Rare | Leucémie ¹⁾ . |
| | Fréquence indéterminée | Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ¹⁾ , Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) ¹⁾ . Sarcome de Kaposi. |
| Affections hématologiques et du système lymphatique* | Très fréquent | Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose). Anémie. |
| | Fréquent | Leucocytose. Thrombocytopénie. |
| | Peu fréquent | Purpura thrombopénique idiopathique |
| | Rare | Pancytopénie |
| Affections du système immunitaire* | Fréquent | Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière). |
| | Peu fréquent | Sarcoïdose ¹⁾ . Vasculite. |
| | Rare | Anaphylaxie ¹⁾ . |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Augmentation du taux de lipides. |
| | Fréquent | Hypokaliémie. Augmentation de l'acide urique. Taux anormal de sodium dans le sang. Hypocalcémie. Hyperglycémie. Hypophosphatémie. Déshydratation. |
| Affections psychiatriques | Fréquent | Troubles de l'humeur (y compris dépression). Anxiété. Insomnie. |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|--|------------------|--|
| Affections du système nerveux* | Très fréquent | Céphalées. |
| | Fréquent | Paresthésies (y compris hypoesthésie). Migraine. Compression des racines nerveuses. |
| | Peu fréquent | Accident vasculaire cérébral ¹⁾ . Tremblements. Neuropathie. |
| | Rare | Sclérose en plaques. Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré) ¹⁾ . |
| Affections oculaires | Fréquent | Troubles visuels. Conjonctivite. Blépharite. Gonflement des yeux. |
| | Peu fréquent | Diplopie |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Fréquent | Vertige |
| | Peu fréquent | Surdité. Acouphènes. |
| Affections cardiaques* | Fréquent | Tachycardie |
| | Peu fréquent | Infarctus du myocarde ¹⁾ . Arythmies. Insuffisance cardiaque congestive. |
| | Rare | Arrêt cardiaque |
| Affections vasculaires | Fréquent | Hypertension. Bouffées de chaleur. Hématomes. |
| | Peu fréquent | Anévrisme aortique. Occlusion vasculaire. Thrombophlébite. |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|---|------------------------|---|
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* | Fréquent | Asthme. Dyspnée. Toux. |
| | Peu fréquent | Embolie pulmonaire ¹⁾ . Maladie pulmonaire interstitielle. Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Pneumopathie. Épanchement pleural ¹⁾ |
| | Rare | Fibrose pulmonaire ¹⁾ |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Douleurs abdominales, Nausées et vomissements. |
| | Fréquent | Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-œsophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren. |
| | Peu fréquent | Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage. |
| | Rare | Perforation intestinale ¹⁾ |
| Affections hépatobiliaires* | Très fréquent | Enzymes hépatiques élevées |
| | Peu fréquent | Cholécystites et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie. |
| | Rare | Hépatite. Réactivation d'hépatite B ¹⁾ . Hépatite auto-immune ¹⁾ . |
| | Fréquence indéterminée | Insuffisance hépatique ¹⁾ |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|--|------------------------|--|
| 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. Contusions (y compris purpura). Dermatite (y compris eczéma). Onychoclasie. Hyperhidrose. Alopécie ¹⁾ . Prurit |
| | Peu fréquent | Sueurs nocturnes. Cicatrice. |
| | Rare | Érythème polymorphe ¹⁾ . Syndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ . Angioœdème ¹⁾ . Vascularite cutanée ¹⁾ . Réaction lichénoïde cutanée ¹⁾ . |
| | Fréquence indéterminée | Aggravation des symptômes de dermatomyosite ¹⁾ . |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Douleurs musculo-squelettiques. |
| | Fréquent | Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique). |
| | Peu fréquent | Rhabdomyolyse. Lupus érythémateux disséminé. |
| | Rare | Syndrome de 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 |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|--|------------------------|---|
| Investigations* | Fréquent | Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques (y compris allongement du temps de céphaline activée). Positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin). Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase. |
| | Fréquence indéterminée | Augmentation du poids ²⁾ |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Fréquent | Retard de cicatrisation |

* De plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8.

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

¹⁾ y compris les données des notifications spontanées

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

Hidrosadénite suppurée

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

Uvéite

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

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions au site d'injection

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

Infections

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

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

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

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

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

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

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

En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux 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 l'adalimumab et 8,1% des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3 441 traités par l'adalimumab dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux.

Événements hépatobiliaires

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

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

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

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

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

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés portant sur l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'uvéïte pour une durée allant jusqu'à 80 semaines, avec une durée médiane d'exposition de respectivement 166,5 jours et 105,0 jours pour les patients traités par l'adalimumab et les patients du groupe contrôle, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 2,4% des patients traités par l'adalimumab et 2,4% des patients du groupe contrôle.

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

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

Administration concomitante d'azathioprine/6-mercaptopurine

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Mécanisme d'action

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

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1 et ICAM-1 avec un IC₅₀ de 0,1 – 0,2 nM).

Effets pharmacodynamiques

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

Adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'adalimumab a fait l'objet d'études chez plus de 3 000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). L'efficacité et le profil de sécurité de l'adalimumab ont été évalués dans cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle. Certains patients ont été traités pendant 120 mois.

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

L'étude II sur la PR a évalué 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un médicament anti-rhumatismal de fond avait échoué. Les patients ont été traités par 20 ou 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en alternance avec un placebo, ou chaque semaine pendant 26 semaines ; un placebo a été administré toutes les semaines pendant la même durée. Aucun autre médicament 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 comportait trois groupes. Le premier a reçu des injections hebdomadaires de placebo pendant 52 semaines. Le deuxième a reçu 20 mg d'adalimumab toutes les semaines pendant 52 semaines. Le troisième a été traité par 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Après la fin de la première période de 52 semaines, 457 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle l'adalimumab a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines en association au méthotrexate pendant 10 ans.

L'étude IV sur la PR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de médicament 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 léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients

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

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

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

Réponse ACR

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

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

| Réponse | Étude I ^{a**} sur la PR | | Étude II ^{a**} sur la PR | | Étude III ^{a**} sur la PR | |
|---------|----------------------------------|---|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| | Placebo/MTX ^c n=60 | Adalimumab ^b /MTX ^c n=63 | Placebo n=110 | Adalimumab ^b n=113 | Placebo/MTX ^c n=200 | Adalimumab/MTX ^c 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 Étude I sur la PR à 24 semaines, étude II sur la PR à 26 semaines et étude III sur la PR à 24 et 52 semaines

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

^c MTX = méthotrexate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^c La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par adalimumab seul et par méthotrexate seul par le test U de Mann-Whitney.

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez les patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 542 patients qui avaient été randomisés dans le bras adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, 170 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 154 (90,6%) ont eu une réponse ACR 20 ; 127 (74,7%) ont eu une réponse ACR 50 et 102 (60,0%) ont eu une réponse ACR 70.

À la semaine 52, 42,9% des patients qui avaient reçu l'association adalimumab/méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 (CRP) < 2,6) comparativement à 20,6% des patients ayant reçu le méthotrexate seul et 23,4% des patients ayant reçu l'adalimumab seul. Le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate ($p < 0,001$) et à l'adalimumab en monothérapie ($p < 0,001$) dans l'obtention d'un état d'activité basse de la maladie pour les patients chez qui une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avait été récemment diagnostiquée. La réponse pour les deux bras de monothérapie était similaire ($p = 0,447$). Sur 342 patients initialement randomisés pour recevoir l'adalimumab seul ou l'association adalimumab/méthotrexate qui ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert, 171 patients ont terminé 10 ans de traitement par l'adalimumab. Parmi ces patients, 109 patients (63,7%) étaient en rémission à 10 ans.

Réponse radiographique

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

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

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

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

^a Méthotrexate

^b Intervalles de confiance à 95% des différences de variations des scores entre méthotrexate et adalimumab.

^c D'après les analyses de rang

^d JSN, Joint space narrowing

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

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

| | MTX n=257 (Intervalle de confiance à 95%) | Adalimumab n=274 (Intervalle de confiance à 95%) | Adalimumab/MTX n=268 (Intervalle de confiance à 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 La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

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

^c La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par adalimumab seul et par méthotrexate seul par le test U de Mann-Whitney.

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

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

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

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

Dans l'étude III sur la PR, la plupart des patients ayant obtenu une amélioration des capacités fonctionnelles et ayant poursuivi le traitement ont maintenu cette amélioration jusqu'à la semaine 520

(120 mois) du traitement en ouvert. L'amélioration de la qualité de vie a été mesurée jusqu'à la semaine 156 (36 mois) et l'amélioration a été maintenue au cours de cette période.

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

Psoriasis en plaques chez l'adulte

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

L'étude I sur le psoriasis (REVEAL) a porté sur 1 212 patients pendant trois périodes de traitement. Durant la période A, les patients recevaient un placebo ou l'adalimumab à la dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg une semaine sur deux à partir d'une semaine après la dose initiale. Au bout de 16 semaines de traitement, les patients ayant obtenu au minimum une réponse PASI 75 (amélioration d'au moins 75% du score PASI par rapport aux valeurs initiales), entraient dans la période B et recevaient 40 mg d'adalimumab en ouvert une semaine sur deux. Les patients dont la réponse restait \geq PASI 75 à la semaine 33 et qui avaient été initialement randomisés pour recevoir le traitement actif pendant la période A, ont à nouveau été randomisés pendant la période C pour recevoir 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ou un placebo pendant 19 semaines supplémentaires. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 18,9 et le score PGA (score Physician Global Assessment) 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'adalimumab à celles du méthotrexate et d'un placebo chez 271 patients. Les patients ont reçu un placebo, une dose initiale de MTX à 7,5 mg, augmentée ensuite jusqu'à la semaine 12, la dose maximale étant de 25 mg, ou bien une dose initiale de 80 mg d'adalimumab suivie de 40 mg une semaine sur deux (en commençant une semaine après la semaine initiale) pendant 16 semaines. On ne dispose d'aucune donnée concernant la comparaison entre l'adalimumab et le MTX au-delà de 16 semaines de traitement. Chez les patients sous MTX ayant atteint une réponse \geq PASI 50 à la semaine 8 et/ou 12, la posologie n'était pas augmentée davantage. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 19,7 et le score PGA initial allait de « léger » (< 1%) à « modéré » (48%), « sévère » (46%) et « très sévère » (6%).

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

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

Tableau 12 : Étude I sur le psoriasis (REVEAL) – Résultats d’efficacité à 16 semaines

| | Placebo N = 398 n (%) | Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines 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 obtenant une réponse PASI 75 a été calculé comme un taux ajusté en fonction du centre d’étude.

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

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

| | Placebo N = 53 n (%) | MTX N = 110 n (%) | Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 108 n (%) |
|---------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--|
| ≥ PASI 75 | 10 (18.9) | 39 (35.5) | 86 (79,6) ^{a, b} |
| PASI 100 | 1 (1.9) | 8 (7.3) | 18 (16,7) ^{c, d} |
| PGA : clair/minimal | 6 (11.3) | 33 (30.0) | 79 (73,1) ^{a, b} |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Critère de jugement | Semaine 16 Phase contrôlée <i>versus</i> placebo | | Semaine 26 Phase contrôlée <i>versus</i> placebo | | Semaine 52 Phase en ouvert |
|---|--|---|--|---|--|
| | Placebo N = 108 | Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 109 | Placebo N = 108 | Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 109 | Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 80 |
| \geq mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0 ^a | 3,4 | 46,6 ^a | 65,0 |
| PGA-F clair/minimal et \geq 2 grades d'amélioration (%) | 2,9 | 29,7 ^a | 6,9 | 48,9 ^a | 61,3 |
| Changement, en pourcentage, de l'indice total de sévérité du psoriasis unguéal (NAPSI) (%) | -7,8 | -44,2 ^a | -11,5 | -56,2 ^a | -72,2 |

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

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

Hidrosadénite suppurée de l'adulte

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

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

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

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

Réponse clinique

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

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

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

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

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

^a Chez tous les patients randomisés.

^b Chez les patients présentant un score de la douleur cutanée liée à l'HS à l'inclusion ≥ 3, sur la base d'une échelle numérique de 0 à 10, avec 0 = aucune douleur cutanée, 10 = pire douleur cutanée imaginable.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Maladie de Crohn de l'adulte

La tolérance et l'efficacité d'adalimumab ont été évaluées chez plus de 1 500 patients ayant une maladie de Crohn active modérée à sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI [Crohn's Disease Activity Index]) ≥ 220 et ≤ 450) dans des études randomisées, en double aveugle, contrôlées par rapport au 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 dans l'un des quatre groupes de traitement de l'étude ; placebo aux semaines 0 et 2, 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2, et 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2. Dans l'étude II sur la MC, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, soit un placebo aux semaines 0 et 2. Les non-répondeurs primaires ont été exclus des études et ces patients n'ont par conséquent pas fait l'objet d'autres évaluations.

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

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

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

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

Toutes les valeurs de p correspondent à des comparaisons appariées des pourcentages pour l'adalimumab par rapport au placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

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

* p < 0,001 pour l'adalimumab par rapport au placebo, comparaisons appariées des pourcentages

* p < 0,02 pour l'adalimumab par rapport au placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

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

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

Qualité de vie

Dans les études I et II sur la MC, une amélioration statistiquement significative du score total du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ) spécifique de la maladie a été obtenue à la semaine 4 chez les patients traités par l'adalimumab 80/40 mg et 160/80 mg par rapport au 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 par rapport au placebo.

Uvéite chez l'adulte

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées chez des patients adultes atteints d'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de panuvéite, à l'exclusion des patients présentant une

uvéite antérieure isolée, dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (UV I et II). Les patients recevaient un placebo ou l'adalimumab à la dose initiale de 80 mg puis de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'administration concomitante d'un immunosuppresseur non biologique à dose stable était autorisée.

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

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

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

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

Réponse clinique

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

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

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

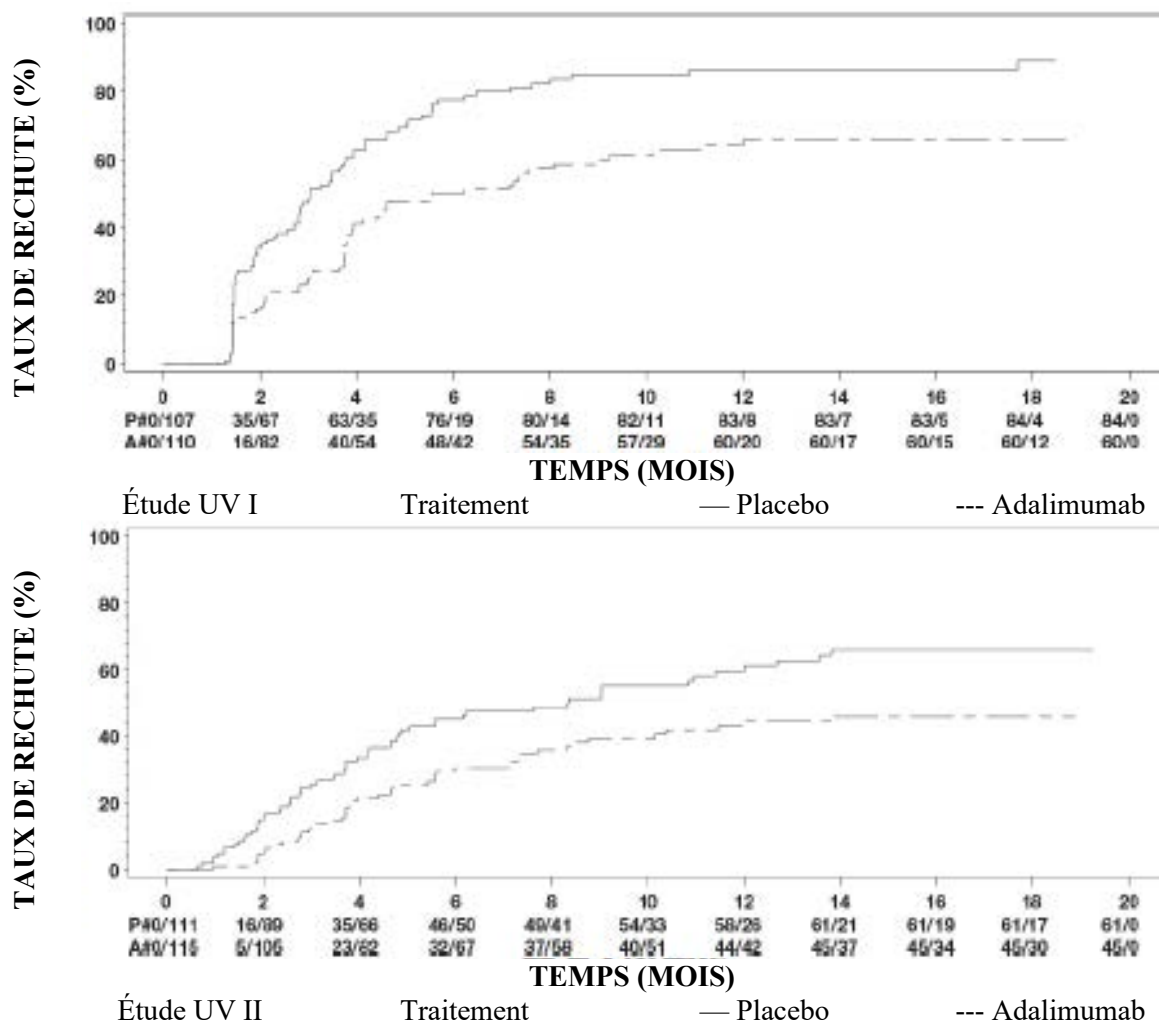
Remarque : la rechute à la semaine 6 ou à partir de la semaine 6 (étude UV I), ou à la semaine 2 ou à partir de la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

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

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

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

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



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

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

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

Qualité de vie

Les résultats rapportés par les patients en matière de qualité de vie liée à la fonction visuelle ont fait l'objet d'une évaluation dans les deux études cliniques, à l'aide du questionnaire de qualité de vie NEI VF-Q25. La majorité des sous-scores étaient numériquement en faveur de l'adalimumab, avec des différences moyennes statistiquement significatives en matière de vision générale, douleur oculaire, vision de près, santé mentale, et de score total dans l'étude UV I, et en matière de vision générale et santé mentale dans l'étude UV II. Les effets sur la qualité de vie liée à la fonction visuelle n'étaient pas numériquement en faveur de l'adalimumab pour le sous-score vision des couleurs dans l'étude UV I et pour les sous-scores vision des couleurs, vision périphérique et vision de près dans l'étude UV II.

Immunogénicité

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

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)

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

AJIp I

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

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

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

Les patients présentant une réponse ACR 30 pédiatrique en semaine 16 étaient éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle (DA) et ils ont reçu l'adalimumab à raison de 24 mg/m² jusqu'à un maximum de 40 mg ou le placebo toutes les deux semaines pendant 32 semaines de plus ou

jusqu'à une poussée de la maladie. Une poussée était définie comme une aggravation d'au moins 30% d'au moins 3 des 6 critères du score ACR pédiatrique, la présence d'au moins deux articulations actives et une amélioration supérieure à 30% d'un critère seulement sur les six. Après 32 semaines ou au moment d'une poussée de la maladie, les patients étaient éligibles pour entrer dans la phase d'extension en ouvert.

Tableau 21 : Réponses ACR 30 Pédiatrique dans l'étude de l'AJI

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

AJIp II

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

À la semaine 12 et à la semaine 24, la réponse ACR 30 Pédiatrique était de 93,5% et de 90,0%, respectivement, en utilisant les données observées. La proportion de patients avec ACR 50/70/90 Pédiatrique à la semaine 12 et à la semaine 24 était de 90,3%/61,3%/38,7% et 83,3%/73,3%/36,7%, respectivement. Parmi ceux ayant répondu (ACR 30 Pédiatrique) à la semaine 24 (n = 27 sur les 30 patients), la réponse ACR 30 Pédiatrique était maintenue jusqu'à 60 semaines dans la phase

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

Arthrite liée à l'enthésite

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

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité de l'adalimumab a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée en double aveugle chez 114 patients pédiatriques âgés de 4 ans et plus présentant un psoriasis en plaques chronique sévère (défini par un score PGA (Physician's Global Assessment) ≥ 4 ou une atteinte de la surface corporelle $> 20\%$ ou $> 10\%$ avec des lésions très épaisses ou un score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 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 l'adalimumab à la dose de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines (jusqu'à 40 mg), ou 0,4 mg/kg toutes les deux semaines (jusqu'à 20 mg) ou le méthotrexate à la dose de 0,1 à 0,4 mg/kg une fois par semaine (jusqu'à 25 mg). À la semaine 16, il y a eu plus de répondeurs (par ex. PASI 75) chez les patients randomisés dans le groupe de l'adalimumab 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par rapport aux patients randomisés dans le groupe de l'adalimumab 0,4 mg/kg toutes les deux semaines ou le MTX.

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

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

^a MTX = méthotrexate

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

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

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

supplémentaires et les taux de réponse observés pendant le retraitement ont été comparables à ceux rapportés pendant la phase en double aveugle antérieure : réponse PASI 75 chez 78,9% des patients (15 sur 19) et score PGA « clair ou minimal » chez 52,6% (10 sur 19).

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

Hidrosadénite suppurée chez l'adolescent

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

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent

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

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

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

Tableau 23 : Schéma posologique d'entretien

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

Résultats d'efficacité

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

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

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

| | Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines N = 93 | Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines N = 95 | Valeur de 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 p pour la comparaison dose standard par rapport à une dose faible.

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

| | Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines | Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines | Valeur de p¹ |
|--|--|--|--------------------------------|
| Arrêt des corticoïdes | N = 33 | N = 38 | |
| Semaine 26 | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| Semaine 52 | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| Arrêt des immunomodulateurs² | N = 60 | N = 57 | |
| Semaine 52 | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| Fermeture des fistules³ | N = 15 | N = 21 | |
| Semaine 26 | 46,7% | 38,1% | 0,608 |
| Semaine 52 | 40,0% | 23,8% | 0,303 |

¹ Valeur de p pour la comparaison dose standard par rapport à une dose faible.

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

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

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

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

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

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée chez 93 patients âgés de 5 à 17 ans et atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score endoscopique de 2 à 3 points, confirmé par une endoscopie évaluée par une relecture centralisée) qui présentaient une réponse inadéquate ou une intolérance au traitement conventionnel. Environ 16 % des patients de

l'étude étaient en échec d'un précédent traitement par anti-TNF. Les patients recevant des corticoïdes au moment de l'inclusion ont été autorisés à diminuer progressivement leur traitement par corticoïdes après la semaine 4.

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

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

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

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

Résultats d'efficacité

Les co-critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la rémission clinique selon le SMP (définie par un SMP ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1) à la semaine 8, et la rémission clinique selon le score SMT (score Mayo total) (définie par un score Mayo ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1) à la semaine 52 chez les patients ayant obtenu une réponse clinique d'après le SMP à la semaine 8.

À la semaine 8, les taux de rémission clinique selon le SMP pour les patients de chaque groupe ayant reçu le traitement d'induction par adalimumab en double aveugle sont présentés dans le tableau 26.

Tableau 26 : Rémission clinique selon le SMP à 8 semaines

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

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

Tableau 27 : Résultats d'efficacité à 52 semaines

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

Les autres critères d'évaluation exploratoires de l'efficacité comprenaient la réponse clinique selon l'indice d'activité de la rectocolite hémorragique pédiatrique (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (définie comme une diminution de l'indice PUCAI ≥ 20 points par rapport à la valeur

initiale) et la rémission clinique selon l'indice PUCAI (définie comme un indice PUCAI < 10) à la semaine 8 et à la semaine 52 (tableau 28).

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

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

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

Qualité de vie

Par rapport aux données d'inclusion, des améliorations cliniquement significatives ont été observées au niveau des paramètres IMPACT III et des scores du questionnaire à remplir par le soignant sur la productivité au travail et la limitation des activités (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) dans les groupes traités par adalimumab.

Par rapport aux données d'inclusion, des augmentations cliniquement significatives (amélioration) de la vitesse de croissance staturale ont été observées dans les groupes traités par adalimumab, et des augmentations cliniquement significatives (amélioration) de l'indice de masse corporelle ont été observées chez les sujets recevant la dose d'entretien élevée de 40 mg (0,6 mg/kg) maximum chaque semaine.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

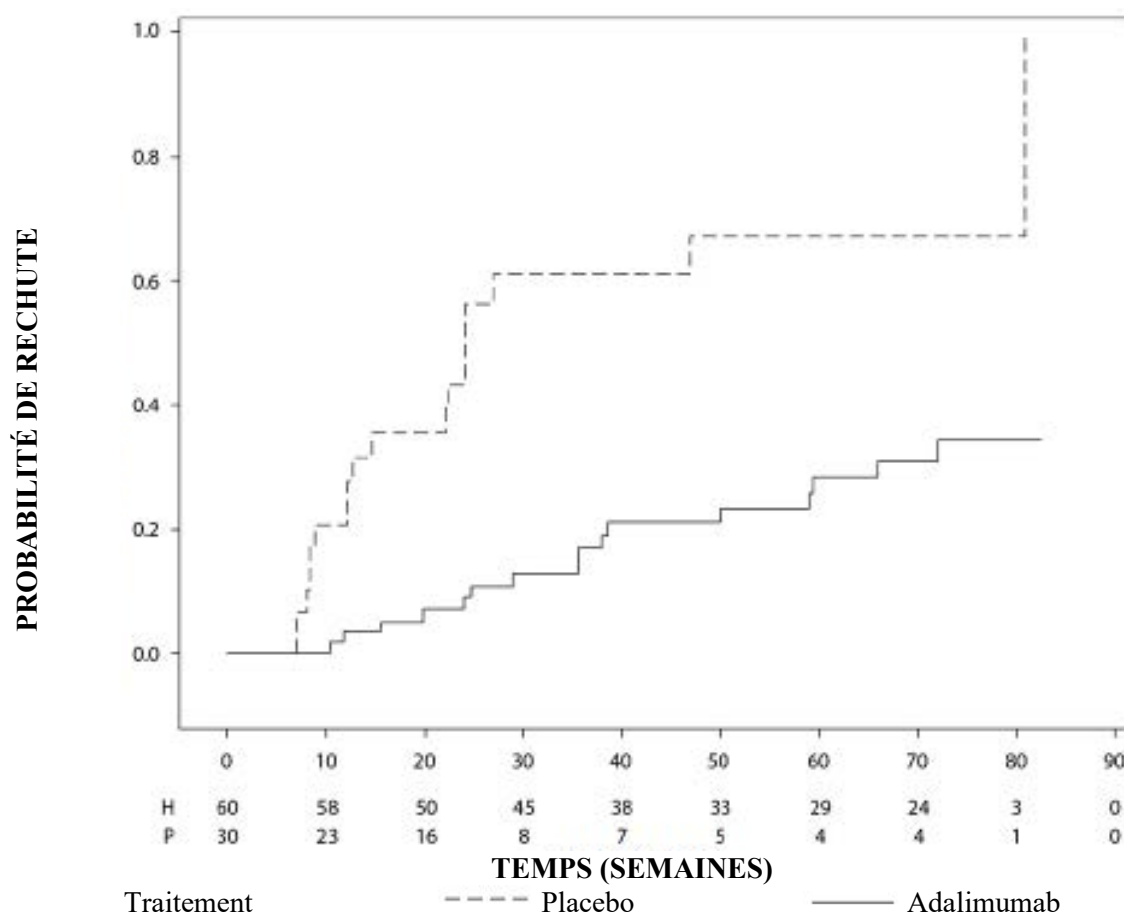
La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvéite active antérieure non infectieuse associée à une AJI qui étaient réfractaires à un traitement d'au moins 12 semaines par le méthotrexate. Les patients ont reçu soit un placebo soit 20 mg d'adalimumab (s'ils pesaient < 30 kg) ou 40 mg d'adalimumab (s'ils pesaient \geq 30 kg) toutes les deux semaines en association avec leur dose initiale de méthotrexate.

Le critère principal d'évaluation était le « délai de survenue de la rechute ». Les critères déterminant la rechute étaient une aggravation ou l'absence prolongée d'amélioration de l'inflammation oculaire, une amélioration partielle avec le développement de comorbidités oculaires prolongées ou l'aggravation des comorbidités oculaires, l'utilisation non autorisée de médicaments concomitants et la suspension du traitement sur une durée de temps prolongée.

Réponse clinique

L'adalimumab a retardé de manière significative le délai de survenue de la rechute par rapport au placebo (voir figure 2, $p < 0,0001$, test de log rank). Le délai médian de survenue de la rechute était de 24,1 semaines pour les patients recevant le placebo, tandis que le délai médian de survenue de la rechute n'a pas pu être estimé pour les patients traités par l'adalimumab car moins de la moitié de ces patients a présenté une rechute. L'adalimumab a diminué de manière significative le risque de rechute de 75% par rapport au placebo, comme le montre le « hazard ratio » (HR = 0,25 [IC à 95% : 0,12 ; 0,49]).

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant le délai de survenue de la rechute dans l'étude sur l'uvéite pédiatrique



Remarque : P = Placebo (Nombre de patients à risque) ; H = adalimumab (Nombre de patients à risque).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

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

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

Après administration sous-cutanée d'une dose de 24 mg/m² (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 ± 6,6 µg/mL lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 11,8 ± 4,3 µg/mL en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée de 0,8 mg/kg (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 ± ET) était d'environ 7,4 ± 5,8 µg/mL (CV 79%).

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

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

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

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

Relation exposition-réponse dans la population pédiatrique

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

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

Adultes

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

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

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

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

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la dose de charge de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 40 mg d'adalimumab à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 5,5 µg/mL pendant la période d'induction. Une dose de charge de 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 80 mg d'adalimumab à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12 µg/mL pendant la période

d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 7 µg/mL ont été obtenues chez des patients atteints de la maladie de Crohn ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines.

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

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

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

Élimination

Les analyses pharmacocinétiques de populations portant sur des données recueillies chez plus de 1 300 patients atteints de PR, ont révélé une tendance à une augmentation de la clairance apparente de l'adalimumab avec une augmentation du poids corporel. Après ajustement en fonction des différences pondérales, le sexe et l'âge ont semblé avoir peu d'effet sur la clairance de l'adalimumab. Il a été observé que les taux sériques d'adalimumab libre (non lié aux anticorps anti-adalimumab, AAA) étaient plus bas chez les patients dont les AAA étaient mesurables.

Insuffisance hépatique ou rénale

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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 cynomolgus à 0,30 et 100 mg/kg (9 à 17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de fœto-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

Glutamate monosodique
Sorbitol (E420)
Méthionine
Polysorbate 80
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études 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

À 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

Hulio 40 mg, solution injectable en flacon à usage unique (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (caoutchouc butyle laminé en fluoropolymère), avec sertissage en aluminium et d'une capsule amovible.

Chaque boîte contient 1 flacon (0,8 mL de solution stérile), 1 seringue stérile vide, 1 aiguille stérile, 1 adaptateur pour flacon stérile et 2 tampons d'alcool.

Conditionnement multiple contenant 2 flacons (2 boîtes de 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

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

EU/1/18/1319/007
EU/1/18/1319/008

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 septembre 2018
Date du dernier renouvellement : 03 août 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hulio 40 mg, solution injectable en seringue préremplie.
Hulio 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Hulio 40 mg, solution injectable en seringue préremplie.

Une seringue unidosse préremplie de 0,8 mL contient 40 mg d'adalimumab.

Hulio 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

Un stylo prérempli unidosse de 0,8 mL contient 40 mg d'adalimumab.

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

Excipient à effet notoire :

Chaque seringue ou stylo prérempli contient 38,2 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution claire ou légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Hulio 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.

Hulio 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'Hulio 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

Hulio 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 à plusieurs traitements de fond (DMARD). Hulio peut être administré en monothérapie en cas

d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, voir rubrique 5.1). L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

Arthrite liée à l'enthésite

Hulio 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).

Spondylarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

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

Spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

Hulio est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite 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

Hulio est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond (DMARD) antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'Hulio 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

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

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

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

Hidrosadénite suppurée (HS)

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

Maladie de Crohn

Hulio 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 de l'enfant et l'adolescent

Hulio est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un

traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Rectocolite hémorragique

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

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

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

Uvéite

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

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Hulio doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Hulio est indiqué. Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Hulio (voir rubrique 4.4). Une carte de surveillance sera remise aux patients traités par Hulio.

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

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

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

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

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Hulio. 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 Hulio 40 mg toutes les deux semaines, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Interruption du traitement

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

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

Spondylrthrite ankylosante, spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et rhumatisme psoriasique

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

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

Psoriasis

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Hidrosadénite suppurée

Le schéma posologique recommandé d'Hulio chez les patients adultes atteints d'hidrosadénite suppurée (HS) est d'une dose initiale de 160 mg au jour 1 (administrée sous forme de 4 injections de 40 mg sur un jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg deux semaines après, au jour 15 (administrée sous forme de 2 injections de 40 mg sur un jour). Deux semaines plus tard (Jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines (administrée sous forme de deux injections de 40 mg par jour). Si

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Maladie de Crohn

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

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Rectocolite hémorragique

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Uvéite

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

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

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 2 ans

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

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Arthrite liée à l'enthésite

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante

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

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

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

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

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

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

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

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

Si le traitement est interrompu, Hulio peut être réintroduit si nécessaire.

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent

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

Tableau 4 : Posologie d’Hulio chez les enfants et les adolescents atteints de la maladie de Crohn

| Poids du patient | Dose d’induction | Dose d’entretien à partir de la semaine 4 |
|------------------|--|---|
| < 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> 40 mg en semaine 0 et 20 mg en semaine 2 <p>S’il est nécessaire d’obtenir une réponse plus rapide au traitement, sachant que le risque d’événements indésirables peut être plus important avec une dose d’induction plus élevée, la posologie suivante peut être administrée :</p> <ul style="list-style-type: none"> 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2 | 20 mg toutes les deux semaines |
| ≥ 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2 <p>S’il est nécessaire d’obtenir une réponse plus rapide au traitement, sachant que le risque d’événements indésirables peut être plus important avec une dose d’induction plus élevée, la posologie suivante peut être administrée :</p> <ul style="list-style-type: none"> 160 mg en semaine 0 et 80 mg en semaine 2 | 40 mg toutes les deux semaines |

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

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

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

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

D’autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d’Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Rectocolite hémorragique chez l’enfant et l’adolescent

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

Tableau 5 : Posologie d’Hulio chez les enfants et les adolescents atteints de rectocolite hémorragique

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

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

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

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

Différents dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulo peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

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

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

Tableau 6 : Posologie Hulo pour les patients pédiatriques atteints d'une uvéite

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou formes pharmaceutiques d'Hulo peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Mode d'administration

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

Un flacon 40 mg pour enfants et adolescents est disponible pour les patients nécessitant une dose inférieure à la dose complète de 40 mg.

4.3 Contre-indications

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Infections

Les patients recevant des antagonistes du TNF (facteur de nécrose tumorale) 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 adalimumab. 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 Hulio ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées. Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, par exemple histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Hulio 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 Hulio 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'Hulio 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 l'adalimumab chez des patients ayant des antécédents d'infection récidivante ou dans des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs.

Infections graves

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

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

Tuberculose

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

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

locales). Il est conseillé de noter la réalisation et les résultats de ces tests dans la carte de surveillance du patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut donner des faux-négatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.

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

Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'instauration d'Hulo 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 antituberculeux approprié ne peut être confirmée.

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

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

Autres infections opportunistes

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

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

Réactivation d'hépatite B

Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris l'adalimumab et qui étaient porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, antigène de surface positif). Certains cas ont eu une issue fatale. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'infection à VHB avant l'instauration d'un traitement par adalimumab. 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 Hulo, 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, Hulio doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doivent être instaurés.

Événements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont l'adalimumab, ont été associés dans de rares circonstances à l'apparition ou à l'exacerbation des symptômes cliniques et/ou des signes radiologiques de maladies démyélinisantes du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et la névrite optique, et de maladies démyélinisantes périphériques, y compris le syndrome de Guillain-Barré. La prudence est recommandée aux prescripteurs avant de traiter avec de l'adalimumab les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente ; l'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition de l'un de ces troubles.

L'association entre l'uvéite intermédiaire et les affections démyélinisantes du système nerveux central est connue. Une évaluation neurologique doit être réalisée chez les patients présentant une uvéite intermédiaire non infectieuse avant l'instauration du traitement par Hulio, et répétée régulièrement au cours du traitement afin de rechercher toute maladie démyélinisante du système nerveux central préexistante ou évolutive.

Réactions allergiques

Pendant les essais cliniques, les réactions allergiques graves associées à l'adalimumab ont été rares. Pendant les essais cliniques, les réactions allergiques non graves associées à l'adalimumab ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques, ont été rapportés après administration de l'adalimumab. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Hulio doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Immunosuppression

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

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

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

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

Au cours de la surveillance post-marketing, de rares cas de lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T ont été identifiés chez des patients traités par l'adalimumab. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution très agressive et est souvent fatale. Certains de ces lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T observés avec l'adalimumab sont survenus chez des

adultes jeunes ayant un traitement concomitant par l'azathioprine ou par la 6-mercaptopurine utilisé dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec l'adalimumab doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Hulio ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8).

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

Tous les patients, notamment ceux ayant des antécédents de traitement immunosuppresseur intense ou atteints de psoriasis et ayant des antécédents de puvathérapie (psoralène + UVA), devront être examinés à la recherche d'un cancer cutané, autre que mélanome, avant et pendant le traitement par Hulio. Des cas de mélanome et de carcinome à cellules de Merkel ont été également rapportés chez les patients traités par anti-TNF y compris l'adalimumab (voir rubrique 4.8).

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

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

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopenie, y compris d'anémie aplasique, ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives (par ex : thrombocytopénie, leucopénie) ont été observés avec l'adalimumab. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (par ex : fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur) sous adalimumab. L'arrêt du traitement par Hulio 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. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'infection par des vaccins vivants chez les patients recevant l'adalimumab.

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

Les patients sous adalimumab peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants. L'administration de vaccins vivants (par ex., vaccin BCG) à des

nourrissons qui ont été exposés à l'adalimumab *in utero* n'est pas recommandée pendant les 5 mois suivant la dernière injection d'adalimumab chez la mère pendant la grossesse.

Insuffisance cardiaque congestive

Dans un essai clinique mené avec un autre antagoniste du TNF, on a observé une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque congestive. Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive ont aussi été rapportés chez des patients sous adalimumab. L'adalimumab doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). L'adalimumab est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Hulio 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 Hulio peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par l'adalimumab sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes évoquant un syndrome de type lupus à la suite d'un traitement par Hulio et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Hulio ne devra pas être poursuivi (voir rubrique 4.8).

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

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

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

Chirurgie

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

Occlusion de l'intestin grêle

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

Sujets âgés

La fréquence des infections graves chez les sujets traités par l'adalimumab âgés de plus de 65 ans (3,7%) est plus élevée que chez les patients de moins de 65 ans (1,5%). Certains cas ont eu une issue fatale. Une attention particulière concernant le risque d'infection doit être apportée lors du traitement des sujets âgés.

Population pédiatrique

Voir vaccinations ci-dessus.

Excipients à effet notoire

Sorbitol

Ce médicament contient du sorbitol (E420). Ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant une intolérance héréditaire au fructose.

Sodium

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

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

L'adalimumab a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique prenant de l'adalimumab en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque l'adalimumab était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration de l'adalimumab sans méthotrexate a entraîné une augmentation de la formation d'anticorps, une augmentation de la clairance et une réduction de l'efficacité de l'adalimumab (voir rubrique 5.1).

L'association d'adalimumab et d'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

L'association d'adalimumab et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Hulio.

Grossesse

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

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

naissance et d'infections graves ou opportunistes, et de mortalité ou de malignité. L'interprétation des données peut être affectée en raison des limites méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille d'échantillon et le plan d'étude non randomisé.

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

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

Hulio peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges et des troubles visuels peuvent survenir après l'administration d'Hulio (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

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

Tableau 7 : Effets indésirables

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|--|------------------------|--|
| Infections et infestations* | Très fréquent | Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infections 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, histoplasmosse et infection à Mycobacterium avium complex). Infections bactériennes. Infections oculaires. Diverticulite ¹⁾ |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)* | Fréquent | Cancer de la peau, à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome spino-cellulaire), Tumeur bénigne. |
| | Peu fréquent | Lymphome** . Tumeur des organes solides (y compris cancer du sein, tumeur du poumon et tumeur de la thyroïde). Mélanome** . |
| | Rare | Leucémie ¹⁾ . |
| | Fréquence indéterminée | Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ¹⁾ , Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) ¹⁾ . Sarcome de Kaposi. |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|--|------------------|---|
| 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 immunitaire* | Fréquent | Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière). |
| | Peu fréquent | Sarcoïdose ¹⁾ . Vasculite. |
| | Rare | Anaphylaxie ¹⁾ . |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Augmentation du taux de lipides. |
| | Fréquent | Hypokaliémie. Augmentation de l'acide urique. Taux anormal de sodium dans le sang. Hypocalcémie. Hyperglycémie. Hypophosphatémie. Déshydratation. |
| Affections psychiatriques | Fréquent | Troubles de l'humeur (y compris dépression). Anxiété. Insomnie. |
| Affections du système nerveux* | Très fréquent | Céphalées. |
| | Fréquent | Paresthésies (y compris hypoesthésie). Migraine. Compression des racines nerveuses. |
| | Peu fréquent | Accident vasculaire cérébral ¹⁾ . Tremblements. Neuropathie. |
| | Rare | Sclérose en plaques. affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré) ¹⁾ |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|---|------------------|---|
| Affections oculaires | Fréquent | Troubles visuels. Conjonctivite. Blépharite. Gonflement des yeux. |
| | Peu fréquent | Diplopie |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Fréquent | Vertige |
| | Peu fréquent | Surdité. Acouphènes. |
| Affections cardiaques* | Fréquent | Tachycardie |
| | Peu fréquent | Infarctus du myocarde ¹⁾ . Arythmies. Insuffisance cardiaque congestive. |
| | Rare | Arrêt cardiaque |
| Affections vasculaires | Fréquent | Hypertension. Bouffées de chaleur. Hématomes. |
| | Peu fréquent | Anévrisme aortique. Occlusion vasculaire. Thrombophlébite. |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* | Fréquent | Asthme. Dyspnée. Toux. |
| | Peu fréquent | Embolie pulmonaire ¹⁾ . Maladie pulmonaire interstitielle. Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Pneumopathie. Épanchement pleural ¹⁾ |
| | Rare | Fibrose pulmonaire ¹⁾ |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|---|------------------------|--|
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Douleurs abdominales, Nausées et vomissements. |
| | Fréquent | Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-œsophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren. |
| | Peu fréquent | Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage. |
| | Rare | Perforation intestinale ¹⁾ |
| Affections hépatobiliaires* | Très fréquent | Enzymes hépatiques élevées |
| | Peu fréquent | Cholécystites et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie. |
| | Rare | Hépatite. Réactivation d'hépatite B ¹⁾ . Hépatite auto-immune ¹⁾ . |
| | Fréquence indéterminée | Insuffisance hépatique ¹⁾ |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Très fréquent | Rash (y compris éruption exfoliative). |
| | Fréquent | Aggravation ou apparition d'un psoriasis (y compris psoriasis pustulaire palmoplantaire) ¹⁾ , Urticaire. Contusions (y compris purpura). Dermatite (y compris eczéma). Onychoclasie. Hyperhidrose. Alopécie ¹⁾ . Prurit |
| | Peu fréquent | Sueurs nocturnes. Cicatrice. |
| | Rare | Érythème polymorphe ¹⁾ . Syndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ . Angioœdème ¹⁾ . Vascularite cutanée ¹⁾ . Réaction lichénoïde cutanée ¹⁾ . |
| | Fréquence indéterminée | Aggravation des symptômes de dermatomyosite ¹⁾ . |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|--|------------------------|---|
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Douleurs musculo-squelettiques |
| | Fréquent | Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique). |
| | Peu fréquent | Rhabdomyolyse. Lupus érythémateux disséminé. |
| | Rare | Syndrome de 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 (y compris allongement du temps de céphaline activée). Positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin). Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase. |
| | Fréquence indéterminée | Augmentation du poids ²⁾ |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Fréquent | Retard de cicatrisation |

* De plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8.

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

¹⁾ y compris les données des notifications spontanées

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

Hidrosadénite suppurée

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

Uvéite

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

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions au site d'injection

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

Infections

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

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

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

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

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

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec l'adalimumab d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de spondylarthrite ankylosante, de spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, d'hydrosadénite suppurée, de la

maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'uvéïte, un taux (intervalle de confiance à 95%) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 6,8 (4,4 – 10,5) pour 1 000 patient-années parmi les 5 291 patients traités par l'adalimumab, a été observé *par rapport* à un taux de 6,3 (3,4 – 11,8) pour 1 000 patient-années parmi les 3 444 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 4,0 mois pour les patients traités par l'adalimumab et de 3,8 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance à 95%) de cancers de la peau non mélanomes était de 8,8 (6,0 – 13,0) pour 1 000 patient-années pour les patients traités par l'adalimumab et de 3,2 (1,3 – 7,6) pour 1 000 patient-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux (intervalle de confiance à 95%) de 2,7 (1,4 – 5,4) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par l'adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle. Le taux (intervalle de confiance à 95%) de lymphomes était de 0,7 (0,2 – 2,7) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par l'adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle.

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

En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux 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 adalimumab et 8,1% des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3 441 traités par l'adalimumab dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux.

Événements hépatobiliaires

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

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

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

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

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

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés portant sur l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'uvéite pour une durée allant jusqu'à 80 semaines, avec une durée médiane d'exposition de respectivement 166,5 jours et 105,0 jours pour les patients traités par l'adalimumab et les patients du groupe contrôle, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 2,4% des patients traités par l'adalimumab et 2,4% des patients du groupe contrôle.

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

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

Administration concomitante d'azathioprine/6-mercaptopurine

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Mécanisme d'action

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

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1 et ICAM-1 avec un IC₅₀ de 0,1 – 0,2 nM).

Effets pharmacodynamiques

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

Polyarthrite rhumatoïde

L'adalimumab a fait l'objet d'études chez plus de 3000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité et le profil de sécurité de l'adalimumab ont été évalués

dans cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle. Certains patients ont été traités pendant 120 mois.

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

L'étude II sur la PR a évalué 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un médicament anti-rhumatismal de fond avait échoué. Les patients ont été traités par 20 ou 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en alternance avec un placebo, ou chaque semaine pendant 26 semaines ; un placebo a été administré toutes les semaines pendant la même durée. Aucun autre médicament 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 comportait trois groupes. Le premier a reçu des injections hebdomadaires de placebo pendant 52 semaines. Le deuxième a reçu 20 mg d'adalimumab toutes les semaines pendant 52 semaines. Le troisième a été traité par 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Après la fin de la première période de 52 semaines, 457 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle l'adalimumab a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines en association au méthotrexate pendant 10 ans.

L'étude IV sur la PR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de médicament 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 léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients après randomisation ont reçu soit 40 mg d'adalimumab, soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

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

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

Réponse ACR

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

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

| Réponse | Étude I ^{a**} sur la PR | | Étude II ^{a**} sur la PR | | Étude III ^{a**} sur la PR | |
|------------------|----------------------------------|---|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--|
| | Placebo/MTX ^c n=60 | Adalimumab ^b /MTX ^c n=63 | Placebo n=110 | Adalimumab ^b n=113 | Placebo/MTX ^c n=200 | Adalimumab ^b /MTX ^c n=207 |
| ACR 20 6 mois | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 12 mois | 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 Étude I sur la PR à 24 semaines, étude II sur la PR à 26 semaines et étude III sur la PR à 24 et 52 semaines

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

^c MTX = méthotrexate

^{**} $p < 0,01$, adalimumab *versus* placebo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^c La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par adalimumab seul et par méthotrexate seul par le test U de Mann-Whitney.

Dans la phase d’extension en ouvert de l’étude V sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez les patients suivis jusqu’à 10 ans. Sur 542 patients qui avaient été randomisés dans le bras adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, 170 patients ont poursuivi l’adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 154 (90,6%) ont eu une réponse ACR 20 ; 127 (74,7%) ont eu une réponse ACR 50 et 102 (60,0%) ont eu une réponse ACR 70.

À la semaine 52, 42,9% des patients qui avaient reçu l’association adalimumab/méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 (CRP) < 2,6) comparativement à 20,6% des patients ayant reçu le méthotrexate seul et 23,4% des patients ayant reçu l’adalimumab seul. Le traitement par l’association adalimumab/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate ($p < 0,001$) et à l’adalimumab en monothérapie ($p < 0,001$) dans l’obtention d’un état d’activité basse de la maladie pour les patients chez qui une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avait été récemment diagnostiquée. La réponse pour les deux bras de monothérapie était similaire ($p = 0,447$). Sur 342 patients initialement randomisés pour recevoir l’adalimumab seul ou l’association adalimumab/méthotrexate qui ont été inclus dans l’étude d’extension en ouvert, 171 patients ont terminé 10 ans de traitement par l’adalimumab. Parmi ces patients, 109 patients (63,7%) étaient en rémission à 10 ans.

Réponse radiographique

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

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

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

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

^a Méthotrexate

^b Intervalles de confiance à 95% des différences de variations des scores entre méthotrexate et adalimumab.

^c D'après les analyses de rang

^d JSN, Joint space narrowing

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

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

| | MTX n=257 (Intervalle de confiance à 95%) | Adalimumab n=274 (Intervalle de confiance à 95%) | Adalimumab/MTX n=268 (Intervalle de confiance à 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 La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association adalimumab/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

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

^c La valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par adalimumab seul et par méthotrexate seul par le test U de Mann-Whitney.

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

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

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

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

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

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

Spondylarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

L'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines a été évalué dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées 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 des DMARD et 37 (9,4%) patients par des glucocorticoïdes. La période en aveugle a été suivie d'une période en ouvert pendant laquelle les patients recevaient 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en sous-cutané pendant 28 semaines supplémentaires. Les sujets ($n = 215$, 54,7%) qui n'étaient pas répondeurs à l'ASAS 20 aux semaines 12, 16 ou 20 ont été traités prématurément en ouvert par 40 mg d'adalimumab toutes les

2 semaines en sous-cutané, et ont été ultérieurement considérés comme non-répondeurs dans les analyses statistiques de la phase double aveugle.

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

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

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

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

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis (évaluations dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (questionnaire permettant de calculer l'index d'activité de la spondylarthrite ankylosante)

Les patients traités par l'adalimumab avaient une amélioration significativement plus importante à la semaine 12 qui se maintenait jusqu'à la semaine 24 à la fois pour le SF-36 et pour le questionnaire Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

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

Spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

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

Étude nr-axSpA I

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

À l'inclusion dans l'étude, 33 patients (18%) étaient traités de façon concomitante par des DMARD 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 de l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée, pendant 144 semaines supplémentaires. Les résultats à la semaine 12 ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de la nr-axSpA active chez les patients traités par l'adalimumab par rapport au placebo (tableau 13).

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

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

^a Assessment of spondyloarthritis international society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (questionnaire permettant de calculer l'index d'activité de la spondylarthrite ankylosante)

^c Ankylosing spondylitis disease activity score

^d Variation moyenne par rapport à la valeur initiale

^e n = 91 placebo et n = 87 adalimumab

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

^g n = 73 placebo et n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo et adalimumab

^j n = 82 placebo et n = 85 adalimumab

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

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

Inhibition de l'inflammation

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

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

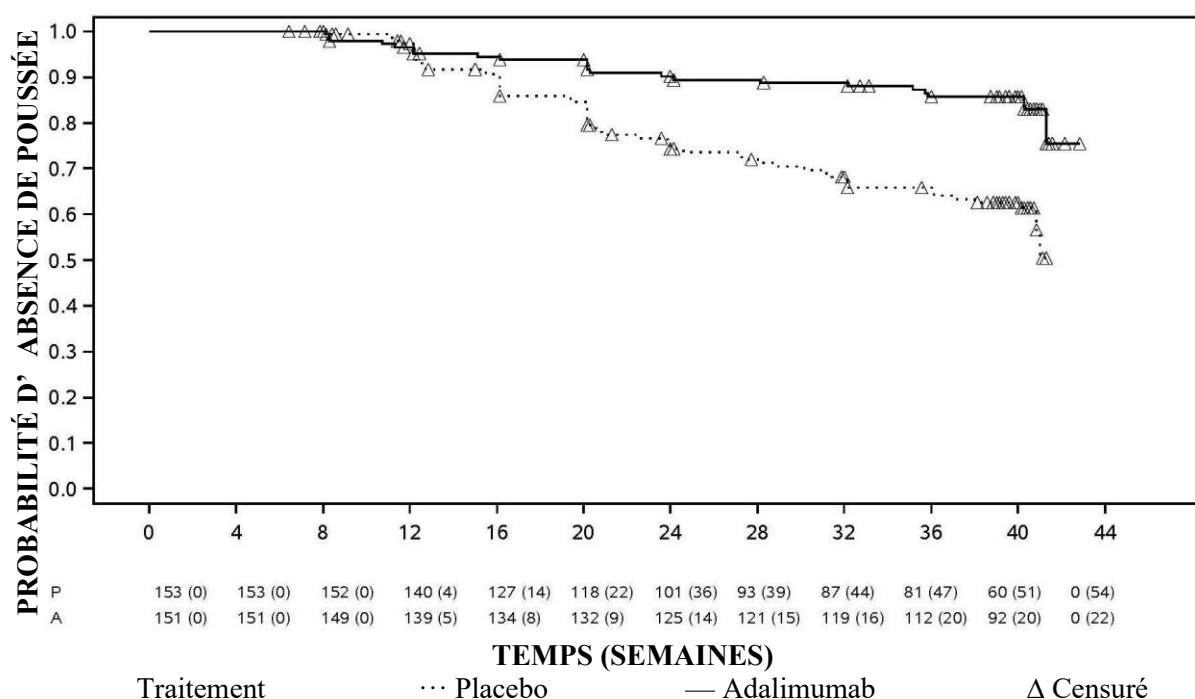
La qualité de vie liée à la santé et la fonction physique ont été évaluées à l'aide des questionnaires HAQ-S et SF-36. Les patients traités par l'adalimumab ont présenté une amélioration significativement supérieure du score HAQ-S total et du score de la composante physique (PCS) du questionnaire SF-36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

Étude nr-axSpA II

673 patients atteints de nr-axSpA active (le score initial moyen d'activité de la maladie [BASDAI] était de 7,0) qui avaient présenté une réponse insuffisante à ≥ 2 AINS ou une intolérance ou une contre-indication aux AINS ont été inclus dans la période en ouvert de l'étude nr-axSpA II au cours de laquelle ils ont reçu l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines pendant 28 semaines. Ces patients présentaient également des signes objectifs d'inflammation à l'IRM des articulations sacro-iliaques ou du rachis ou un taux élevé de hs-CRP. Les patients ayant présenté une rémission prolongée pendant au moins 12 semaines (N = 305) (ASDAS < 1,3 aux semaines 16, 20, 24 et 28) au cours de la période en ouvert ont ensuite été randomisés soit pour poursuivre le traitement par l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines (N = 152), soit pour recevoir un placebo (N = 153) pendant 40 semaines supplémentaires dans le cadre d'une période en double aveugle, contrôlée contre placebo (durée totale de l'étude : 68 semaines). Les patients présentant une poussée de la maladie au cours de la période en double aveugle étaient autorisés à recevoir un traitement de secours par l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines pendant au moins 12 semaines.

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

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



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

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

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

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

| Double aveugle Réponse à la semaine 68 | Placebo N = 153 | Adalimumab N = 152 |
|---|----------------------------|-------------------------------|
| ASAS ^b 20 | 47,1% | 70,4%*** |
| ASAS ^b 40 | 45,8% | 65,8%*** |
| ASAS ^a Rémission partielle | 26,8% | 42,1%** |
| ASDAS ^c Maladie inactive | 33,3% | 57,2%*** |
| Poussée partielle | 64,1% | 40,8%*** |

^a Assessment of spondyloarthritis international society

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

^c Ankylosing spondylitis disease activity score

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

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

Rhumatisme psoriasique

L'adalimumab, 40 mg toutes les deux semaines, a été étudié chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique (RPs) 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, 313 patients adultes qui présentaient une réponse inadéquate à un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien ont été traités, 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 (DMARD) ont été traités. À la fin des deux études, 383 patients ont été recrutés dans une étude d'extension en ouvert, au cours de laquelle ils ont reçu 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux.

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

Tableau 15 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)

| Réponse | Étude I sur le RPs | | Étude II sur le RPs | |
|------------|--------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| | Placebo N = 162 | Adalimumab N = 151 | Placebo N = 49 | Adalimumab N = 51 |
| ACR 20 | | | | |
| Semaine 12 | 14% | 58%*** | 16% | 39%* |
| Semaine 24 | 15% | 57%*** | 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 les comparaisons entre l'adalimumab et le placebo

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

N/A : sans objet.

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 aveugle, au cours de laquelle les patients étaient sous adalimumab ou sous placebo, et de la semaine 48, lorsque tous les patients recevaient l'adalimumab en ouvert. Un score total de Sharp modifié (modified Total Sharp Score, mTSS), incluant les articulations inter-phalangiennes distales (c'est-à-dire une mesure différente par rapport au TSS utilisé dans les études de la polyarthrite rhumatoïde) a été utilisé.

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

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

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

Psoriasis

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

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

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

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

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

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

| | Placebo N = 398 n (%) | Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 814 n (%) |
|-----------------------------|--------------------------------------|--|
| \geq 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 obtenant une réponse PASI 75 a été calculé comme un taux ajusté en fonction du centre d'étude.

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

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

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

^a p < 0,001, adalimumab versus placebo

^b p < 0,001, adalimumab versus méthotrexate

^c p < 0,01, adalimumab versus placebo

^d p < 0,05, adalimumab versus méthotrexate

Dans l'étude I sur le psoriasis, 28% des patients ayant présenté une réponse PASI 75 et randomisés à nouveau pour recevoir le placebo à la semaine 33, et 5% de ceux poursuivant le traitement par l'adalimumab (p < 0,001), ont présenté « une diminution de la réponse appropriée » (score PASI entre la semaine 33 et la semaine 52 (incluse) se traduisant par une réponse < 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 nouvelle randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l'étude d'extension en ouvert, 38% (25/66) et 55% (36/66) ont retrouvé une réponse PASI 75 au bout de respectivement 12 et 24 semaines.

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

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

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

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

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

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

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

| Critère de jugement | Semaine 16 Phase contrôlée <i>versus</i> placebo | | Semaine 26 Phase contrôlée <i>versus</i> placebo | | Semaine 52 Phase en ouvert |
|---|--|---|--|---|--|
| | Placebo N = 108 | Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 109 | Placebo N = 108 | Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 109 | Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 80 |
| \geq mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0 ^a | 3,4 | 46,6 ^a | 65,0 |
| PGA-F clair/minimal et \geq 2 grades d'amélioration (%) | 2,9 | 29,7 ^a | 6,9 | 48,9 ^a | 61,3 |
| Changement, en pourcentage, de l'indice total de sévérité du psoriasis unguéal (NAPSI) (%) | -7,8 | -44,2 ^a | -11,5 | -56,2 ^a | -72,2 |

^a $p < 0,001$, adalimumab *versus* placebo

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

Hidrosadénite suppurée

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

L'étude HS-I (PIONEER I) a évalué 307 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou l'adalimumab à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. L'utilisation concomitante d'antibiotiques n'était pas autorisée au cours de l'étude. Après 12 semaines

de traitement, les patients traités par l’adalimumab au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l’un des 3 groupes de traitement (adalimumab 40 mg toutes les semaines, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe de l’adalimumab 40 mg toutes les semaines de la période B.

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

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

Réponse clinique

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

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

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

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

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

^a Chez tous les patients randomisés.

^b Chez les patients présentant un score de la douleur cutanée liée à l’HS à l’inclusion ≥ 3 , sur la base d’une échelle numérique de 0 à 10, avec 0 = aucune douleur cutanée, 10 = pire douleur cutanée imaginable.

Le traitement par l’adalimumab 40 mg toutes les semaines a réduit significativement le risque d’aggravation des abcès et fistules drainantes. Au cours des 12 premières semaines des études HS-I et

HS-II, environ deux fois plus de patients du groupe placebo ont présenté une aggravation des abcès (23,0% contre 11,4%, respectivement) et des fistules drainantes (30,0% contre 13,9%, respectivement), comparativement aux groupes de l'adalimumab.

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

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

Tableau 20 : Pourcentage de patients^a répondeurs HiSCR^b aux semaines 24 et 36 après re-randomisation des traitements à la semaine 12, patients issus du groupe de l'adalimumab toutes les semaines

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

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

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

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

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

Maladie de Crohn

La tolérance et l'efficacité d'adalimumab ont été évaluées chez plus de 1 500 patients ayant une maladie de Crohn active modérée à sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI [Crohn's Disease Activity Index]) ≥ 220 et ≤ 450) dans des études randomisées, en double aveugle, contrôlées par rapport au 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 dans l'un des quatre groupes de traitement de l'étude ; placebo aux semaines 0 et 2, 160 mg d'adalimumab à la semaine 0

et 80 mg à la semaine 2, 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2, et 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2. Dans l'étude II sur la MC, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, soit un placebo aux semaines 0 et 2. Les non-répondeurs primaires ont été exclus des études et ces patients n'ont par conséquent pas fait l'objet d'autres évaluations.

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

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

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

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

Toutes les valeurs de p correspondent à des comparaisons appariées des pourcentages pour l'adalimumab par rapport au placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

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

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

* p < 0,001 pour l'adalimumab par rapport au placebo, comparaisons appariées des pourcentages

* p < 0,02 pour adalimumab par rapport au placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

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

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

Qualité de vie

Dans les études I et II sur la MC, une amélioration statistiquement significative du score total du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ) spécifique de la maladie a été obtenue à la semaine 4 chez les patients traités par l'adalimumab 80/40 mg et 160/80 mg par rapport au 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 par rapport au placebo.

Rectocolite hémorragique

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

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

Dans l'étude II sur la RCH, 248 patients ont reçu 160 mg d'adalimumab à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 puis 40 mg toutes les 2 semaines et 246 patients ont reçu un placebo. Les résultats cliniques

ont été évalués quant à l'induction d'une rémission à la semaine 8 et au maintien de la rémission à la semaine 52.

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

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

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

| | Placebo | Adalimumab 40 mg 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.

* $p < 0,05$ pour l'adalimumab par rapport au placebo, comparaisons appariées des pourcentages.

** $p < 0,001$ pour l'adalimumab par rapport au placebo, comparaisons appariées des pourcentages.

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Parmi les patients ayant une réponse clinique à la semaine 8, 47% étaient en réponse clinique, 29% étaient en rémission clinique, 41% présentaient 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 par rapport à 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 *contre* 0,26 par patient-année dans le

groupe placebo et le nombre correspondant d'hospitalisations liées à la RCH était de 0,12 par patient-année *versus* 0,22 par patient-année.

Qualité de vie

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

Uvéite

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

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

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

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

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

Réponse clinique

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

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

| Analyse Traitement | N | Rechute N (%) | Délai médian de survenue de la rechute (mois) | HR ^a | IC à 95% pour le HR ^a | Valeur de p ^b |
|---|-----|------------------|--|-----------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Délai de survenue de la rechute à la semaine 6 ou à partir de la semaine 6 dans l'étude UV I | | | | | | |
| Analyse principale (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | – | – | – |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36 ; 0,70 | < 0,001 |

| Analyse Traitement | N | Rechute N (%) | Délai médian de survenue de la rechute (mois) | HR ^a | IC à 95% pour le HR ^a | Valeur de <i>p</i> ^b |
|--|-----|------------------|--|-----------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Délai de survenue de la rechute à la semaine 2 ou à partir de la semaine 2 dans l'étude UV II | | | | | | |
| Analyse principale (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | – | – | – |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NE ^c | 0,57 | 0,39 ; 0,84 | 0,004 |

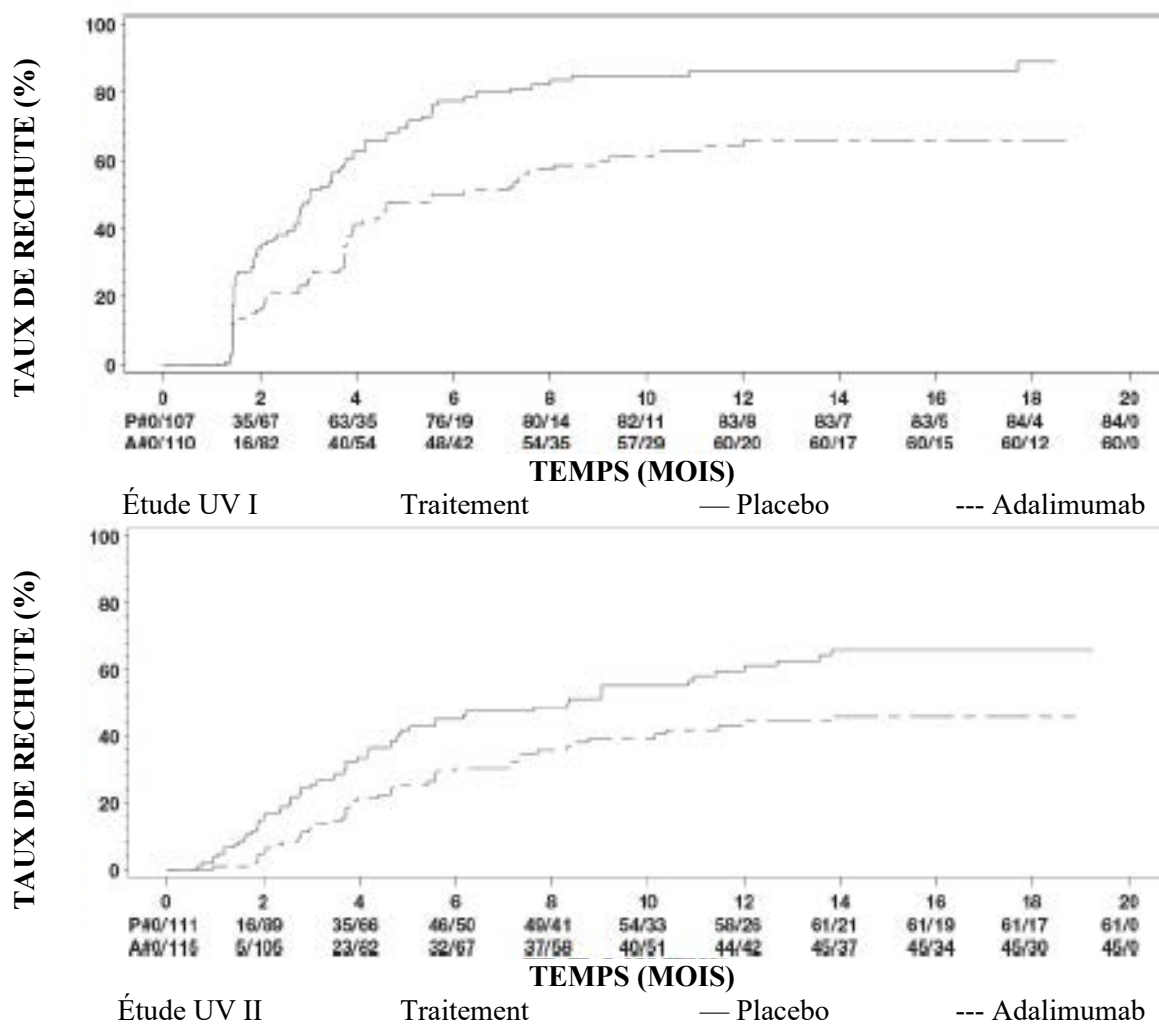
Remarque : la rechute à la semaine 6 ou à partir de la semaine 6 (étude UV I), ou à la semaine 2 ou à partir de la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

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

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

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

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



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

Dans l'étude UV I, des différences statistiquement significatives en faveur de l'adalimumab par rapport au placebo ont été observées pour chaque composante du critère de rechute. Dans l'étude

UV II, des différences statistiquement significatives ont été observées pour l'acuité visuelle, toutes les autres composantes étaient cependant numériquement en faveur de l'adalimumab.

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

Qualité de vie

Les résultats rapportés par les patients en matière de qualité de vie liée à la fonction visuelle ont fait l'objet d'une évaluation dans les deux études cliniques, à l'aide du questionnaire de qualité de vie NEI VF-Q25. La majorité des sous-scores étaient numériquement en faveur de l'adalimumab, avec des différences moyennes statistiquement significatives en matière de vision générale, douleur oculaire, vision de près, santé mentale, et de score total dans l'étude UV I, et en matière de vision générale et santé mentale dans l'étude UV II. Les effets sur la qualité de vie liée à la fonction visuelle n'étaient pas numériquement en faveur de l'adalimumab pour le sous-score vision des couleurs dans l'étude UV I et pour les sous-scores vision des couleurs, vision périphérique et vision de près dans l'étude UV II.

Immunogénicité

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

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)

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

AJIp I

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle en groupes parallèles menée chez 171 enfants (de 4 à 17 ans) présentant une AJI polyarticulaire. Dans la phase de pré-inclusion en ouvert (PI-O), les patients ont été répartis 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 de l'adalimumab 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 de l'adalimumab, jusqu'à un maximum de 40 mg, toutes les deux semaines pendant 16 semaines. Le tableau 25 présente la distribution des patients par âge et doses minimales, médianes et maximales reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert.

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

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

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

Tableau 26 : Réponses ACR 30 Pédiatrique dans le cadre de l'étude sur l'AJI

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

AJIp II

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

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

Arthrite liée à l'enthésite

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

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité de l'adalimumab a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée en double aveugle chez 114 patients pédiatriques âgés de 4 ans et plus présentant un psoriasis en plaques chronique sévère (défini par un score PGA (Physician's Global Assessment) ≥ 4 ou une atteinte de la surface corporelle > 20% ou > 10% avec des lésions très épaisses ou un score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 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 l'adalimumab à la dose de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines (jusqu'à 40 mg), ou 0,4 mg/kg toutes les deux semaines (jusqu'à 20 mg) ou le méthotrexate à la dose de 0,1 à 0,4 mg/kg une fois par semaine (jusqu'à 25 mg). À la semaine 16, il y a eu plus de répondeurs (par ex. PASI 75) chez les patients randomisés dans le groupe de l'adalimumab 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par rapport aux patients randomisés dans le groupe de l'adalimumab 0,4 mg/kg toutes les deux semaines ou le MTX.

Tableau 27 : Psoriasis en plaques pédiatrique – Résultats d’efficacité à 16 semaines

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

^a MTX = méthotrexate

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

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

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

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

Hidrosadénite suppurée chez l’adolescent

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

Maladie de Crohn de l’enfant et l’adolescent

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

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

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

Tableau 28 : Schéma posologique d'entretien

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

Résultats d'efficacité

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

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

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

| | Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines N = 93 | Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines N = 95 | Valeur de 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 p pour la comparaison dose standard par rapport à une dose faible.

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

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

¹ Valeur de p pour la comparaison dose standard par rapport à une dose faible.

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

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

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

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

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

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée chez 93 patients âgés de 5 à 17 ans et atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score endoscopique de 2 à 3 points, confirmé par une endoscopie évaluée par une relecture centralisée) qui présentaient une réponse inadéquate ou une intolérance au traitement conventionnel. Environ 16 % des patients de l'étude étaient en échec d'un précédent traitement par anti-TNF. Les patients recevant des corticoïdes au moment de l'inclusion ont été autorisés à diminuer progressivement leur traitement par corticoïdes après la semaine 4.

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

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

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

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

Résultats d'efficacité

Les co-critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la rémission clinique selon le SMP (définie par un SMP ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1) à la semaine 8, et la rémission clinique selon le

score SMT (score Mayo total) (définie par un score Mayo ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1) à la semaine 52 chez les patients ayant obtenu une réponse clinique d'après le SMP à la semaine 8.

À la semaine 8, les taux de rémission clinique selon le SMP pour les patients de chaque groupe ayant reçu le traitement d'induction par adalimumab en double aveugle sont présentés dans le tableau 31.

Tableau 31 : Rémission clinique selon le SMP à 8 semaines

| | Adalimumab^a Dose maximale de 160 mg à la semaine 0 / placebo à la semaine 1 N = 30 | Adalimumab^{b, c} Dose maximale de 160 mg à la semaine 0 et à la semaine 1 N = 47 |
|--------------------|---|---|
| Rémission clinique | 13/30 (43,3 %) | 28/47 (59,6 %) |

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, placebo à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2

^c En excluant la dose d'induction en ouvert d'adalimumab de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2

Remarque 1 : les deux groupes du traitement d'induction ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6.

Remarque 2 : pour les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 8, le critère d'évaluation est considéré comme n'étant pas atteint.

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

Tableau 32 : Résultats d'efficacité à 52 semaines

| | Adalimumab^a Dose maximale de 40 mg 1 semaine sur 2 N = 31 | Adalimumab^b Dose maximale de 40 mg chaque semaine N = 31 |
|---|--|---|
| Rémission clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP | 9/31 (29,0 %) | 14/31 (45,2 %) |
| Réponse clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP | 19/31 (61,3 %) | 21/31 (67,7 %) |
| Cicatrisation de la muqueuse chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP | 12/31 (38,7 %) | 16/31 (51,6 %) |
| Rémission clinique chez les patients en rémission à la semaine 8 selon le SMP | 9/21 (42,9 %) | 10/22 (45,5 %) |
| Rémission sans corticoïdes chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP ^c | 4/13 (30,8 %) | 5/16 (31,3 %) |

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines
^b Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine
^c Pour les patients recevant un traitement concomitant par corticoïdes à l'inclusion.

Remarque : les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou qui ont été randomisés pour recevoir un traitement de réinduction ou d'entretien ont été considérés comme non répondants d'après les critères d'évaluation de la semaine 52.

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

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

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

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

Qualité de vie

Par rapport aux données d'inclusion, des améliorations cliniquement significatives ont été observées au niveau des paramètres IMPACT III et des scores du questionnaire à remplir par le soignant sur la

productivité au travail et la limitation des activités (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) dans les groupes traités par adalimumab.

Par rapport aux données d'inclusion, des augmentations cliniquement significatives (amélioration) de la vitesse de croissance staturale ont été observées dans les groupes traités par adalimumab, et des augmentations cliniquement significatives (amélioration) de l'indice de masse corporelle ont été observées chez les sujets recevant la dose d'entretien élevée de 40 mg (0,6 mg/kg) maximum chaque semaine.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

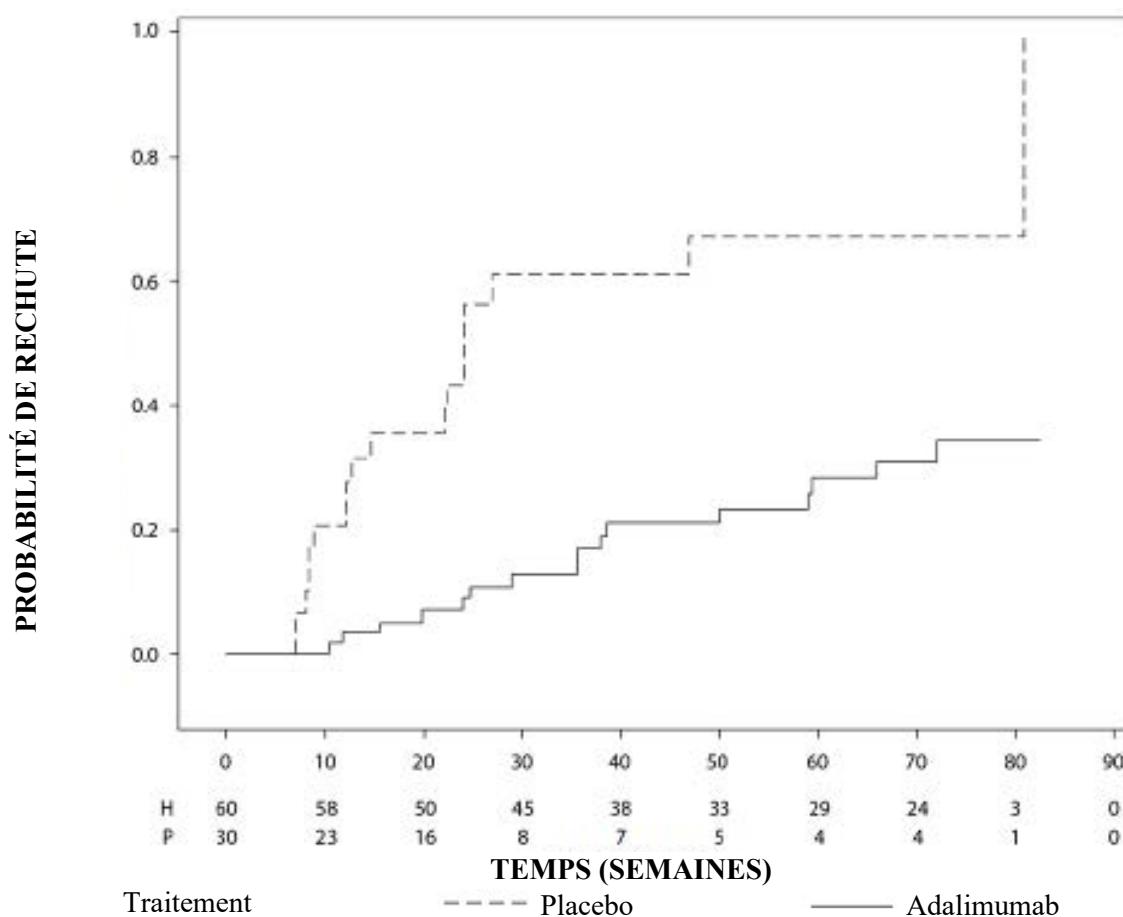
La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvéite active antérieure non infectieuse associée à une AJI qui étaient réfractaires à un traitement d'au moins 12 semaines par le méthotrexate. Les patients ont reçu soit un placebo soit 20 mg d'adalimumab (s'ils pesaient < 30 kg) ou 40 mg d'adalimumab (s'ils pesaient \geq 30 kg) toutes les deux semaines en association avec leur dose initiale de méthotrexate.

Le critère principal d'évaluation était le « délai de survenue de la rechute ». Les critères déterminant la rechute étaient une aggravation ou l'absence prolongée d'amélioration de l'inflammation oculaire, une amélioration partielle avec le développement de comorbidités oculaires prolongées ou l'aggravation des comorbidités oculaires, l'utilisation non autorisée de médicaments concomitants et la suspension du traitement sur une durée de temps prolongée.

Réponse clinique

L'adalimumab a retardé de manière significative le délai de survenue de la rechute par rapport au placebo (voir figure 3, $p < 0,0001$, test de log rank). Le délai médian de survenue de la rechute était de 24,1 semaines pour les patients recevant le placebo, tandis que le délai médian de survenue de la rechute n'a pas pu être estimé pour les patients traités par l'adalimumab car moins de la moitié de ces patients a présenté une rechute. L'adalimumab a diminué de manière significative le risque de rechute de 75% par rapport au placebo, comme le montre le « hazard ratio » (HR = 0,25 [IC à 95% : 0,12 ; 0,49]).

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant le délai de survenue de la rechute dans l'étude sur l'uvéïte pédiatrique



Remarque : P = Placebo (Nombre de patients à risque) ; H = adalimumab (Nombre de patients à risque).

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 (~ 40 mg), les clairances étaient de 11 à 15 mL/heure, le volume de distribution (V_{ss}) était compris entre 5 et 6 litres, la demi-vie terminale moyenne a été de deux semaines environ. La concentration d'adalimumab dans le liquide synovial de plusieurs patients atteints de polyarthrite rhumatoïde était comprise entre 31 et 96% des concentrations sériques.

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

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

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

Après administration sous-cutanée d'une dose de 24 mg/m² (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 ± 6,6 µg/mL lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 11,8 ± 4,3 µg/mL en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

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

Chez les patients adultes atteints de psoriasis, la concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre était 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 (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 ± ET) était d'environ 7,4 ± 5,8 µg/mL (CV 79%).

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

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

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

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

Chez les patients toujours traités, les concentrations résiduelles moyennes (\pm ET) de l'adalimumab à la semaine 52 étaient de $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/mL}$ dans le groupe traité à la dose standard et de $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/mL}$ 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 d'une dose toutes les deux semaines à une toutes les semaines, les concentrations sériques moyennes (\pm ET) de l'adalimumab à la semaine 52 ont été de $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/mL}$ (40/20 mg, toutes les semaines) et de $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/mL}$ (20/10 mg, toutes les semaines).

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

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

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

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

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

Relation exposition-réponse dans la population pédiatrique

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

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

Élimination

Les analyses pharmacocinétiques de populations portant sur des données recueillies chez plus de 1 300 patients atteints de PR, ont révélé une tendance à une augmentation de la clairance apparente de l'adalimumab avec une augmentation du poids corporel. Après ajustement en fonction des différences pondérales, le sexe et l'âge ont semblé avoir peu d'effet sur la clairance de l'adalimumab. Il a été observé que les taux sériques d'adalimumab libre (non lié aux anticorps anti-adalimumab, AAA) étaient plus bas chez les patients dont les AAA étaient mesurables.

Insuffisance hépatique ou rénale

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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 cynomolgus à 0,30 et 100 mg/kg (9 à 17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de fœto-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

Glutamate monosodique
Sorbitol (E420)
Méthionine
Polysorbate 80
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Une seringue préremplie ou un stylo prérempli d'Hulio peut être maintenu à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 8 semaines au maximum. Il doit être conservé à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit être jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Hulio 40 mg, solution injectable en seringue préremplie.

Hulio 40 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique avec protège-aiguille automatique. La seringue est fabriquée en polymère de cyclo-oléfine avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une aiguille (acier inoxydable) avec capuchon (polymère butyle/diène et polypropylène).

Tailles de conditionnement :

- 1 seringue préremplie (avec 2 tampons d'alcool)
- 2 seringues préremplies (avec 2 tampons d'alcool)
- 4 seringues préremplies (avec 4 tampons d'alcool)
- 6 seringues préremplies (avec 6 tampons d'alcool)
- 1 seringue préremplie
- 2 seringues préremplies
- 4 seringues préremplies
- 6 seringues préremplies

Hulio 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

Hulio 40 mg solution injectable en stylo prérempli unidose, contenant une seringue préremplie. La seringue présente dans le stylo est fabriquée en polymère de cyclo-oléfine avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une aiguille (acier inoxydable) avec capuchon (polymère butyle/diène et polypropylène).

Tailles de conditionnement :

- 1 stylo prérempli (avec 2 tampons d'alcool)
- 2 stylos préremplis (avec 2 tampons d'alcool)
- 4 stylos préremplis (avec 4 tampons d'alcool)
- 6 stylos préremplis (avec 6 tampons d'alcool)
- 1 stylo prérempli
- 2 stylos préremplis
- 4 stylos préremplis
- 6 stylos préremplis

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

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

Hulio 40 mg, solution injectable en seringue préremplie.

EU/1/18/1319/001 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/002 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/003 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/18/1319/004 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/005 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/006 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/016
EU/1/18/1319/017
EU/1/18/1319/018
EU/1/18/1319/019 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/020

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 septembre 2018
Date du dernier renouvellement : 03 août 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse de (des) fabricants de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Japon

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

McDermott laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
Dublin 17
Irlande

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
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 DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de

nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfique/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement d'Hulio dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir du contenu et du format du programme éducationnel, notamment des supports de communication, des modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité compétente nationale. Le programme éducationnel consiste en une carte de surveillance du patient.

Les cartes de surveillance du patient (adultes et enfants) contiennent les éléments clés suivants :

- infections graves
- tuberculose
- cancer
- troubles du système nerveux
- vaccinations

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hulio 20 mg, solution injectable en seringue préremplie
adalimumab

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

Une seringue préremplie de 0,4 ml contient 20 mg d'adalimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : glutamate monosodique, sorbitol (E420), méthionine, polysorbate 80, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie
2 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

À usage unique.
Pour usage pédiatrique

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

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

EU/1/18/1319/009 Boîte de 1
EU/1/18/1319/010 Boîte de 2

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Hulio 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

CONTRE-ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hulio 20 mg, solution injectable en seringue préremplie
adalimumab

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Pour les conditions de conservation, voir la notice.

À usage unique.

Pour usage pédiatrique

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hulio 20 mg, solution injectable
adalimumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,4 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – BOITE DE 1 FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hulio 40 mg/0,8 mL, solution injectable
adalimumab

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

Chaque flacon de 0,8 mL contient 40 mg d'adalimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : glutamate monosodique, sorbitol (E420), méthionine, polysorbate 80, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon
1 seringue stérile pour injection
1 aiguille stérile
1 adaptateur stérile pour flacon
2 tampons d'alcool

[Texte indiqué sur le plateau de rangement à l'intérieur de la boîte]

Hulio
Flacon
Seringue pour injection
Aiguille
Adaptateur pour flacon
Notice
Tampons d'alcool

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

Chaque boîte est destinée à un usage unique.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

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

EU/1/18/1319/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Hulio 40 mg/0,8 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – MULTIPACK DE FLACONS (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hulio 40 mg/0,8 mL, solution injectable
adalimumab

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

Chaque flacon de 0,8 mL contient 40 mg d'adalimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : glutamate monosodique, sorbitol (E420), méthionine, polysorbate 80, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 2 boîtes de 1 flacon chacune.

Chaque boîte contient :

1 flacon

1 seringue stérile pour injection

1 aiguille stérile

1 adaptateur stérile pour flacon

2 tampons d'alcool

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie sous-cutanée

Chaque boîte est destinée à un usage unique.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

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

EU/1/18/1319/007 2 flacons (2 boîtes de 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Hulio 40 mg/0,8 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR – FLACON EN MULTIPACK (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hulio 40 mg/0,8 mL, solution injectable
adalimumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de 0,8 mL contient 40 mg d'adalimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : glutamate monosodique, sorbitol (E420), méthionine, polysorbate 80, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon

1 seringue stérile pour injection

1 aiguille stérile

1 adaptateur stérile pour flacon

2 tampons d'alcool

Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

[Texte indiqué sur le plateau de rangement à l'intérieur de la boîte]

Hulio

Flacon

Seringue pour injection

Aiguille

Adaptateur pour flacon

Notice

Tampons d'alcool

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1319/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Hulio 40 mg/0,8 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hulio 40 mg/0,8 mL, solution injectable
adalimumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

40 mg/0,8 mL

6. AUTRES

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hulio 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

Contient également : glutamate monosodique, sorbitol (E420), méthionine, polysorbate 80, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie, 2 tampons d'alcool
2 seringues préremplies, 2 tampons d'alcool
4 seringues préremplies, 4 tampons d'alcool
6 seringues préremplies, 6 tampons d'alcool
1 seringue préremplie
2 seringues préremplies
4 seringues préremplies
6 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1319/001 Boîte de 1 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/002 Boîte de 2 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/003 Boîte de 6 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/011 Boîte de 1
EU/1/18/1319/012 Boîte de 2
EU/1/18/1319/013 Boîte de 4
EU/1/18/1319/014 Boîte de 4 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/015 Boîte de 6

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Hulio 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

TEXTE FIGURANT SUR LE BLISTER CONTENANT LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hulio 40 mg, solution injectable en seringue préremplie.
adalimumab

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Pour les conditions de conservation, voir la notice.
À usage unique

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hulio 40 mg, solution injectable
adalimumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,8 mL

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hulio 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

Contient également : glutamate monosodique, sorbitol (E420), méthionine, polysorbate 80, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo prérempli, 2 tampons d'alcool

2 stylos préremplis, 2 tampons d'alcool

4 stylos préremplis, 4 tampons d'alcool

6 stylos préremplis, 6 tampons d'alcool

1 stylo prérempli

2 stylos préremplis

4 stylos préremplis

6 stylos préremplis

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie sous-cutanée

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le stylo dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1319/004 Boîte de 1 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/005 Boîte de 2 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/006 Boîte de 6 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/016 Boîte de 1
EU/1/18/1319/017 Boîte de 2
EU/1/18/1319/018 Boîte de 4
EU/1/18/1319/019 Boîte de 4 (avec tampons d'alcool)
EU/1/18/1319/020 Boîte de 6

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Hulio 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

TEXTE FIGURANT SUR LE BLISTER CONTENANT LE STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hulio 40 mg, solution injectable en stylo prérempli
adalimumab

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Pour les conditions de conservation, voir la notice.
À usage unique

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hulio 40 mg, solution injectable
adalimumab
Voie sous-cutanée
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,8 mL

6. AUTRES

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Hulio 20 mg, solution injectable en seringue préremplie adalimumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'administrer ce médicament à votre enfant car elle contient des informations importantes.

- 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 administre Hulio à votre enfant et pendant le traitement. Conservez cette carte de surveillance en permanence avec vous ou votre enfant et pendant 4 mois après sa dernière injection d'Hulio.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre 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'Hulio et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne prenne Hulio
3. Comment utiliser Hulio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hulio
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi

1. Qu'est-ce qu'Hulio et dans quels cas est-il utilisé

La substance active contenue dans Hulio est l'adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (défense) de l'organisme.

Hulio est destiné au traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
- Arthrite liée à l'enthésite
- Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent
- Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent
- Uvéite chez l'enfant et l'adolescent.

La substance active dans Hulio, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à une cible spécifique dans l'organisme.

La cible de l'adalimumab est une autre protéine appelée facteur de nécrose tumorale (TNF α) qui est impliquée dans le système immunitaire (défense) et est présente à des taux augmentés dans les maladies inflammatoires mentionnées ci-dessus. En se liant au TNF α , Hulio diminue le processus inflammatoire dans ces maladies.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie inflammatoire des articulations qui apparaît habituellement d'abord dans l'enfance.

Hulio est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les patients à partir de l'âge de 2 ans. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements de fond tels que du

méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Hulio pour traiter son arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Votre médecin déterminera si Hulio doit être utilisé seul ou avec du méthotrexate.

Arthrite liée à l'enthésite

L'arthrite liée à l'enthésite est une maladie inflammatoire des articulations et des points d'attache entre les tendons et les os.

Hulio est utilisé pour traiter l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de l'âge de 6 ans. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Hulio pour traiter son arthrite liée à l'enthésite.

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

Le psoriasis en plaques est une maladie inflammatoire de la peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux. On pense que le psoriasis est causé par un dérèglement du système immunitaire de l'organisme qui entraîne une augmentation de la production de cellules cutanées.

Hulio est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques chronique 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'enfant et l'adolescent

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif.

Hulio est utilisé pour traiter la maladie de Crohn modérée à sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans.

Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Hulio pour réduire les signes et symptômes de sa maladie.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil.

Hulio est utilisé pour traiter l'uvéite chronique non infectieuse chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans lorsque l'inflammation affecte la partie avant de l'œil.

Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Hulio agit en réduisant cette inflammation.

Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Hulio pour réduire les signes et symptômes de sa maladie.

Hulio est utilisé pour traiter :

- les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne prenne Hulio

N'administrez jamais Hulio :

- Si votre enfant est allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si votre enfant a une infection sévère, y compris une tuberculose (voir « Avertissements et précautions »). Il est important de signaler à votre médecin si votre enfant présente des symptômes d'infections, par exemple de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.
- Si votre enfant souffre d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si votre enfant a ou a eu des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Hulio.

Réactions allergiques

- Si votre enfant présente des réactions allergiques symptomatiques telles qu'une oppression thoracique, des sibilances, des sensations vertigineuses, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Hulio et contactez votre médecin immédiatement car, dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

Infections

- Si votre enfant a une infection, y compris une infection de longue durée ou une infection sur une partie du corps (par exemple, ulcère de jambe), consultez votre médecin avant de commencer Hulio. En cas de doute, veuillez contacter le médecin de votre enfant.
- Votre enfant peut développer plus facilement des infections au cours du traitement par Hulio. Ce risque peut augmenter si votre enfant a des problèmes au niveau des poumons. Ces infections peuvent être graves et elles incluent : la tuberculose, des infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries ou autres infections inhabituelles et septicémie (empoisonnement du sang).
- Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer la vie de votre enfant. Il est important de prévenir votre médecin si votre enfant a des symptômes tels que de la fièvre, s'il a des plaies, s'il se sent fatigué ou s'il a des problèmes dentaires. Le médecin de votre enfant peut recommander l'arrêt temporaire du traitement par Hulio.
- Informez votre médecin si votre enfant vit ou voyage dans des régions où les infections fongiques (par exemple, histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose) sont très fréquentes.
- Informez votre médecin si votre enfant a eu des infections qui reviennent à plusieurs reprises ou d'autres problèmes de santé qui augmentent le risque d'infection.
- Votre enfant et son médecin doivent apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque votre enfant est traité par Hulio. Il est important de signaler à votre médecin si votre enfant a des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

Tuberculose (TB)

- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par adalimumab, le médecin de votre enfant recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose chez votre enfant avant de débiter le traitement par Hulio. 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. Si votre enfant a une tuberculose active, ne pas utiliser Hulio.
- Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si votre enfant a reçu un traitement pour la prévention de la tuberculose.
- Si des symptômes de tuberculose (par exemple, toux qui ne part pas, perte de poids, manque d'énergie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

Virus de l'hépatite B

- Informez 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 d'attraper le VHB. Le médecin de votre enfant devra effectuer un dépistage du VHB chez votre enfant. Chez les patients qui sont porteurs du VHB, l'adalimumab peut entraîner une nouvelle activation du 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.

Chirurgie ou intervention dentaire

- Si votre enfant doit avoir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer le médecin de votre enfant qu'il est traité par Hulio. Votre médecin peut recommander d'arrêter momentanément le traitement par Hulio.

Maladies démyélinisantes

- Si votre enfant a ou développe une maladie démyélinisante (une maladie qui affecte la gaine entourant les nerfs), telle que la sclérose en plaques, le médecin de votre enfant évaluera s'il doit recevoir ou continuer de recevoir Hulio. Informez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente des symptômes tels que des modifications de la vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes, ou un engourdissement ou des fourmillements dans une partie du corps.

Vaccinations

- Certains vaccins contiennent des formes vivantes, mais affaiblies de bactéries ou de virus pouvant être à l'origine d'infections. Ils ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Hulio.
- Vérifiez avec le médecin de votre enfant avant toute vaccination de votre enfant.
- Chez les enfants, il est recommandé, si possible, qu'ils aient reçu toutes les vaccinations prévues pour leur âge avant le début du traitement par Hulio.
- Si votre fille a reçu Hulio alors qu'elle était enceinte, son bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ cinq mois après la dernière dose d'Hulio reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de son bébé et aux autres professionnels de santé que votre fille a reçu Hulio pendant sa grossesse ; ils pourront ainsi décider quand son bébé devra recevoir ses vaccins.

Troubles cardiaques

- Il est important d'informer votre médecin si votre enfant a ou a eu des problèmes cardiaques graves. Si votre enfant a une insuffisance cardiaque légère et est traité par Hulio, ses troubles cardiaques doivent être surveillés par le médecin. 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 le médecin de votre enfant.

Fièvre, hématome, saignement, aspect pâle

- Chez certains patients, l'organisme n'arrive plus à produire suffisamment de cellules sanguines qui aident à lutter contre les infections ou à arrêter les saignements. Si votre enfant présente une fièvre qui ne part pas, s'il présente de légers hématomes ou s'il saigne très facilement ou s'il est très pâle, contactez tout de suite le médecin de votre enfant. Il pourrait décider d'arrêter le traitement.

Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de cancers chez des enfants et des adultes traités par adalimumab ou par d'autres anti-TNF. Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps peuvent avoir un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique) et une leucémie (cancer qui touche le sang et la moelle osseuse). Si votre enfant est traité par Hulio, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme peu fréquente et sévère de lymphome a été observée chez des patients prenant de l'adalimumab. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la mercaptopurine. Indiquez au médecin de votre enfant si votre enfant prend de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Hulio.
- Des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant de l'adalimumab. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions pré-existantes changent d'aspect, signalez-le au médecin de votre enfant.
- 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 son médecin si un traitement par un anti-TNF est adapté pour votre enfant.

Maladie auto-immune

- Dans de rares cas, le traitement par adalimumab peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant inexplicé, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

Autres médicaments et Hulio

Informez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien si votre enfant prend, a pris récemment ou pourrait prendre tout autre médicament.

Votre enfant ne doit pas prendre Hulio en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept. L'association d'Hulio et des substances anakinra ou abatacept 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. Si vous avez des questions, adressez-vous au médecin de votre enfant

Hulio peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond anti-rhumatismaux (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticoïdes ou médicaments contre la douleur, y compris anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Grossesse et allaitement

- Votre fille doit envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement par Hulio.
- Si votre fille est enceinte, si elle pense être enceinte ou planifie une grossesse, demandez conseil à son médecin avant de prendre ce médicament.
- Hulio doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu de l'adalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu d'adalimumab pendant la grossesse.
- Hulio peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si votre fille a reçu Hulio pendant sa grossesse, son bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection.
- Il est important de prévenir les médecins de son bébé ainsi que les autres professionnels de santé que votre fille a eu Hulio pendant sa grossesse et ceci, avant que son bébé ne reçoive ses vaccins. Pour plus d'informations concernant les vaccins, voir « Avertissements et précautions ».

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Hulio peut avoir une influence mineure sur l'aptitude de votre enfant 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'Hulio.

Hulio contient du sodium et du sorbitol

Chaque seringue préremplie d'Hulio contient 19,1 mg de sorbitol. Le sorbitol est une source de fructose. Si le médecin de votre enfant vous a informé que votre enfant présente une intolérance à certains sucres ou si une intolérance héréditaire au fructose (un trouble génétique rare qui empêche l'organisme de décomposer le fructose) lui a été diagnostiquée, parlez-en au médecin avant d'administrer ce médicament à votre enfant.

En outre, ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Hulio

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. Votre médecin pourra prescrire un autre dosage d'Hulio si votre enfant a besoin d'une dose différente.

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant entre 10 kg et 30 kg :
La posologie recommandée d'Hulio est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :
La posologie recommandée d'Hulio est de 40 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents atteints d'arthrite liée à l'enthésite

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant entre 15 kg et 30 kg :
La posologie recommandée d'Hulio est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :
La posologie recommandée d'Hulio est de 40 mg une semaine sur deux.

Enfants ou adolescents atteints de psoriasis en plaques

Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant entre 15 kg et 30 kg :

La posologie recommandée d'Hulio est la suivante : 20 mg, suivis de 20 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :

La posologie recommandée d'Hulio est la suivante : 40 mg, suivis de 40 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg :

La posologie initiale habituelle est de 40 mg (administrée sous forme de deux injections de 20 mg sur un jour), suivis de 20 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, le médecin de votre enfant pourra lui prescrire une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de quatre injections de 20 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. Si cette posologie n'est pas assez efficace, le médecin de votre enfant pourra l'augmenter à 20 mg toutes les semaines.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant 40 kg et plus :

La posologie initiale habituelle est de 80 mg (administrés sous forme de quatre injections de 20 mg sur un jour), suivis 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 huit injections de 20 mg le même jour ou en quatre injections de 20 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg (en quatre injections de 20 mg le même jour) deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. Si cette posologie n'est pas assez efficace, le médecin de votre enfant peut l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints d'uvéïte

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant moins de 30 kg :

La dose habituelle d'Hulio est de 20 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin de votre enfant peut également lui prescrire une dose initiale de 40 mg (administrés sous forme de deux injections de 20 mg sur un jour) qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle recommandée. Il est recommandé d'utiliser Hulio en association avec le méthotrexate.

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :

La dose habituelle d'Hulio est de 40 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin de votre enfant peut également lui prescrire une dose initiale de 80 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle de 40 mg toutes les deux semaines. Il est recommandé d'utiliser Hulio en association avec le méthotrexate.

Mode et voie d'administration

Hulio est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

Des instructions détaillées sur comment s'injecter Hulio sont fournies dans le Mode d'emploi.

Si vous avez utilisé plus d'Hulio que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement injecté Hulio à votre enfant plus fréquemment que vous n'auriez dû, contactez son médecin ou votre pharmacien et expliquez-lui que votre enfant a reçu une dose trop importante. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Hulio

Si vous oubliez d'administrer une dose d'Hulio à votre enfant, vous devez lui administrer la dose suivante dès que vous vous en rendez compte. Ensuite, administrez 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 Hulio

La décision d'arrêter d'utiliser Hulio doit être discutée avec le médecin de votre enfant. Les symptômes de votre enfant peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart sont légers ou peu importants. Cependant, certains peuvent être graves et nécessiter un traitement médical urgent.

Les effets indésirables peuvent survenir jusqu'à 4 mois, voire plus, après la dernière injection d'Hulio.

Consultez de toute urgence un médecin si votre enfant présente l'un des signes suivants de réaction allergique ou d'insuffisance cardiaque :

- éruption cutanée sévère, urticaire ;
- gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement au cours de l'activité physique ou en position allongée ou gonflement des pieds.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez l'un des effets suivants :

- signes et symptômes d'infection tels que fièvre, malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant, sensation de faiblesse ou de fatigue, ou toux ;
- symptômes de problèmes nerveux tels que fourmillements, engourdissement, vision double ou faiblesse des bras ou des jambes ;
- signes de cancer de la peau tels que « bouton » ou plaie ouverte qui ne cicatrise pas ;
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les signes et symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec l'adalimumab.

Très fréquent (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, gonflement, rougeur ou démangeaison) ;
- infections de l'appareil respiratoire (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, infection de la gorge, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (ventre) ;

- nausées et vomissements ;
- éruption cutanée;
- douleurs osseuses et musculaires.

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques légères (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 ou gonflement de l'œil/de la paupière ;
- vertige (sensations vertigineuses) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- rougeur de la peau ;
- hématome (accumulation de sang en dehors des vaisseaux sanguins) ;
- toux ;
- asthme ;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- indigestion, ballonnements, brûlures d'estomac ;
- acidité/reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse oculaire et de la bouche) ;
- ecchymoses ;
- démangeaisons ;
- démangeaisons, inflammation cutanée (y compris eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis (peau rouge, croûteuse) ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (gonflement) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes ;

- cicatrisation lente des plaies.

Peu fréquent (pouvant toucher 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 ;
- lymphome (cancer affectant le système lymphatique) ;
- mélanome ;
- troubles immunitaires qui peuvent toucher les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent sous forme d'affection nommée sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements (frissons) ;
- neuropathie (lésion nerveuse) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- battements de cœur irréguliers ;
- 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) ;
- excès de liquide autour du poumon ;
- inflammation du pancréas ;
- difficulté à avaler ;
- gonflement du visage (œdème du visage) ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose hépatique (accumulation de graisse dans les cellules du foie) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes) ;
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques (tels qu'inflammation du nerf optique 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 (trou dans l'intestin) ;
- hépatite (inflammation du foie) ;
- 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 (gonflement du visage) avec réactions allergiques ;
- rash cutané inflammatoire ;
- syndrome type lupus ;
- angioedème (gonflement localisé de la peau) ;
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaison).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- lymphome à cellules T hépatosplénique (cancer hématologique rare) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau ;
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une éruption cutanée avec faiblesse musculaire ;
- prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hulio

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/le blister/la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), une seringue préremplie d'Hulio peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximale de 8 semaines, 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 8 semaines ou jetée**, même si elle est remise au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle la seringue a été retirée la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle elle doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hulio

- La substance active est l'adalimumab.
- Les autres composants sont : glutamate monosodique, sorbitol, méthionine, polysorbate 80, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 – « Hulio contient du sodium et du sorbitol »).

Comment se présente Hulio et contenu de l'emballage extérieur

Hulio 20 mg, solution injectable en seringue préremplie est présenté sous forme de solution stérile de 20 mg d'adalimumab dissous dans 0,4 ml de solution claire ou légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre pâle.

La seringue préremplie d'Hulio est composée d'une seringue en plastique munie d'un bouchon et d'une aiguille avec capuchon. Chaque boîte contient 1 ou 2 seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

Hulio est également disponible en flacon pour usage pédiatrique ou en stylo prérempli.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

Fabricant

McDermott laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
Dublin 17
Irlande

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Mode d'emploi

Veillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Le médecin de votre enfant, votre infirmier ou un autre professionnel de santé vous montrera comment injecter le contenu de la seringue préremplie d'Hulio. Si vous ne comprenez pas quelque chose, n'hésitez pas à poser des questions au médecin de votre enfant ou à votre infirmier.

Ne laissez votre enfant procéder à l'injection lui-même que si vous êtes certain(e) qu'il/elle a compris comment préparer et administrer l'injection. Après un entraînement approprié, il est possible de procéder à l'injection soi-même ou de la faire faire par une autre personne, membre de votre famille ou soignant.

Chaque seringue préremplie est destinée à un usage unique et contient une dose de 20 mg d'adalimumab.

Ne mélangez pas la solution Hulio avec un autre médicament, quel qu'il soit.

Pour vous rappeler facilement quel(s) jour(s) procéder aux injections d'Hulio, vous pouvez le noter sur un calendrier ou sur un agenda.

Avant de commencer

Installez-vous dans un endroit calme, avec une surface de travail bien éclairée, propre et plane, et rassemblez tout le matériel dont vous avez besoin pour procéder à l'injection.

Matériel nécessaire :

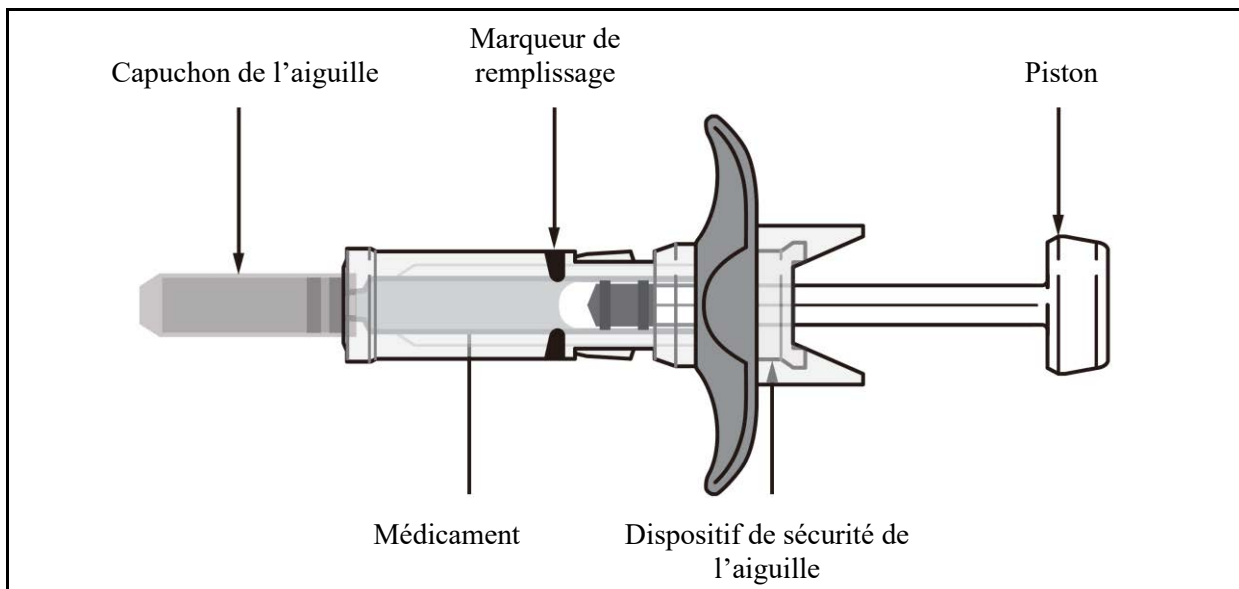
- 1 seringue préremplie
- 1 tampon d'alcool (non fourni dans le conditionnement d'Hulio)
- 1 conteneur pour objets tranchants (non fourni dans le conditionnement d'Hulio)
- 1 compresse de gaze ou 1 coton (non fournis dans le conditionnement d'Hulio)

Si vous ne disposez pas du matériel nécessaire, adressez-vous à votre infirmier ou à votre pharmacien

Préparation de la seringue préremplie

Les seringues préremplies doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

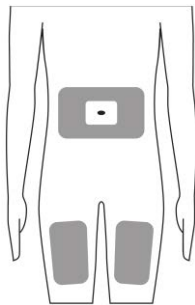
- Sortez une seringue préremplie du réfrigérateur au moins 30 minutes avant de l'utiliser afin que le contenu revienne à température ambiante.
 - N'utilisez PAS d'autres sources de chaleur telles qu'un four à micro-ondes ou de l'eau chaude pour réchauffer la seringue.
 - Une fois que la seringue a atteint la température ambiante, NE la replacez PAS au réfrigérateur.
- Vérifiez la date de péremption figurant sur la seringue.
 - N'utilisez PAS la seringue si la date de péremption est dépassée.
- Vérifiez la seringue pour vous assurer que le médicament se trouve au niveau ou près du repère (marqueur) de remplissage (vous devez secouer délicatement la seringue pour vérifier), et que le liquide est clair, incolore et sans particules.
 - N'utilisez PAS la seringue si le volume du médicament n'est pas proche du repère de remplissage.
 - N'utilisez PAS la seringue si la solution est trouble, jaunie ou si elle contient des particules.



Étapes d'injection

Chaque fois que vous injectez le contenu de la seringue préremplie d'Hulio, suivez les étapes ci-dessous :

Étape 1 – Choix et préparation du point d'injection



Abdomen ou cuisses

La seringue préremplie d'Hulio est destinée à une injection sous-cutanée. Son contenu doit être injecté dans la cuisse ou dans l'abdomen.

Vous devez effectuer une rotation des points d'injection et en changer à chaque fois, en vous plaçant à au moins 3 cm du point précédent.

Si vous choisissez l'abdomen, vous devez vous placer à au moins 5 cm du nombril.

- N'injectez PAS le produit à un endroit où la peau est rouge, indurée, contusionnée ou sensible.
- N'injectez PAS le produit dans une zone présentant des cicatrices ou des vergetures.
- Si votre enfant souffre de psoriasis, n'injectez PAS le produit à un endroit où la peau présente des lésions ou des plaques en relief, épaisses, rouges ou squameuses.
- N'injectez PAS le produit à travers les vêtements. Retroussez les vêtements susceptibles de recouvrir le point d'injection.

Étape 2 – Lavage des mains

Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

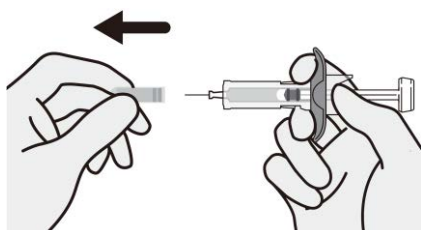
Étape 3 – Préparation du point d'injection

Nettoyez la peau au niveau du point d'injection avec un tampon d'alcool.

- Laissez-la sécher, ne la séchez pas au sèche-cheveux.
- Ne touchez PLUS cet endroit avant l'injection.

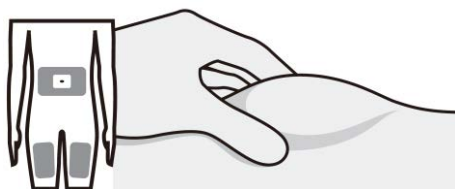
Étape 4 – Retrait du protège-aiguille

Retirez le protège-aiguille de la seringue. Quelques gouttes de liquide peuvent s'écouler de l'aiguille, ceci est normal. Il est également normal que des bulles d'air se forment.



- Ne retirez PAS le protège-aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.
- Ne faites PAS tourner ni ne pliez le protège-aiguille en le retirant ; cela pourrait endommager l'aiguille.
- Ne touchez PAS ni ne tirez le piston en arrière.
- Ne remplacez PAS le capuchon ou ne touchez PAS l'aiguille avec vos doigts, et ne laissez PAS l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit.
- N'évacuez PAS les bulles d'air.
- N'utilisez PAS la seringue préremplie si elle est tombée après ouverture.

Étape 5 – Pincement et maintien du point d'injection



Pincez doucement le point d'injection pour surélever la zone, et maintenez-la fermement.

Étape 6 – Insertion de l'aiguille dans le point d'injection



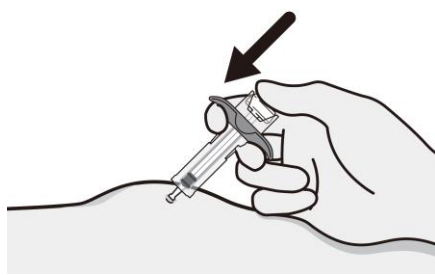
À un angle de 45° par rapport au point d'injection, d'un mouvement rapide, insérez l'aiguille dans le point d'injection.

Veillez à insérer l'aiguille de façon à ce que vos doigts ne se trouvent pas dessous lors du maintien du point d'injection.

Étape 7 – Injection d'Hulio

Une fois l'aiguille complètement insérée, relâchez la peau.

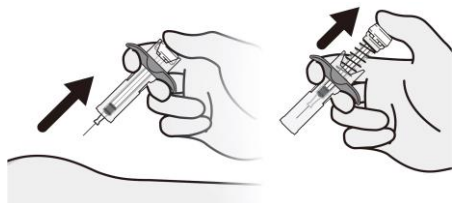
Poussez lentement et complètement le piston jusqu'à ce que **tout le médicament soit injecté** et la seringue, vide.



- Si le piston n'est pas enfoncé complètement, le dispositif de sécurité ne s'activera pas par la suite pour protéger l'aiguille.
- Ne déplacez, ne tordez ou ne faites PAS tourner la seringue pendant l'injection.

Étape 8 – Fin de l'injection, retrait de la seringue

Retirez la seringue du point d'injection au même angle que pour l'insertion et retirez votre pouce du piston.



Chaque seringue préremplie est dotée d'un dispositif de sécurité, qui se rétracte et protège l'aiguille une fois le piston libéré. Si l'aiguille ne s'est pas rétractée, placez soigneusement la seringue usagée dans un conteneur pour objets tranchants afin d'éviter toute blessure.

Après l'injection, si un léger saignement se produit au point d'injection, compressez-le doucement avec un coton ou une compresse de gaze pendant quelques secondes. – Ne frottez PAS le point d'injection. Si nécessaire, recouvrez le point d'injection d'un pansement.

Étape 9 – Élimination de la seringue et du capuchon

Éliminez la seringue et le capuchon usagés dans un conteneur pour objets tranchants homologué.

Renseignez-vous auprès de votre professionnel de santé pour connaître les instructions relatives à l'élimination correcte d'un conteneur pour objets tranchants.

- Ne réutilisez PAS la seringue.
- NE remettez PAS le protège-aiguille en place.
- Ne jetez PAS le conteneur pour objets tranchants avec vos ordures ménagères.
- Ne recyclez pas votre conteneur pour objets tranchants usagé.
- Toujours garder le conteneur pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.



Notice : Information du patient

Hulio 40 mg/0,8 mL, solution injectable adalimumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'administrer ce médicament à votre enfant car elle contient des informations importantes.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous donnera également une carte de surveillance, qui comporte des informations importantes relatives à la sécurité que vous devez connaître avant qu'Hulio ne soit administré à votre enfant et pendant le traitement. Conservez cette carte de surveillance en permanence avec vous ou votre enfant et pendant 4 mois après sa dernière injection d'Hulio.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre 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 éventuel qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Hulio et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne prenne Hulio
3. Comment utiliser Hulio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hulio
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi

1. Qu'est-ce qu'Hulio et dans quels cas est-il utilisé

La substance active contenue dans Hulio est l'adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (défense) de l'organisme.

Hulio est destiné au traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants âgés de 2 à 17 ans ;
- arthrite liée à l'enthésite chez les enfants âgés de 6 à 17 ans ;
- maladie de Crohn chez les enfants âgés de 6 à 17 ans ;
- psoriasis en plaques chez les enfants âgés de 4 à 17 ans ;
- hidrosadénite suppurée chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans ;
- rectocolite hémorragique chez les enfants âgés de 6 à 17 ans ;
- uvéite chronique non infectieuse de la partie avant de l'œil chez les enfants âgés de 2 à 17 ans.

La substance active dans Hulio, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à une cible spécifique dans l'organisme.

La cible de l'adalimumab est une autre protéine appelée facteur de nécrose tumorale (TNF α) qui est impliquée dans le système immunitaire (défense) et est présente à des taux augmentés dans les maladies inflammatoires mentionnées ci-dessus. En se liant au TNF α , Hulio diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite sont des maladies inflammatoires des articulations qui se développent généralement pendant l'enfance.

Hulio 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. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas suffisamment bien, votre enfant peut recevoir Hulio pour traiter son arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou son arthrite liée à l'enthésite.

Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif.

Hulio est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez l'enfant de 6 à 17 ans. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Hulio pour réduire les signes et symptômes de sa maladie de Crohn.

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

Le psoriasis en plaques est une maladie inflammatoire de la peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux. On pense que le psoriasis est causé par un dérèglement du système immunitaire de l'organisme qui entraîne une augmentation de la production de cellules cutanées.

Hulio est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans pour lesquels les traitements appliqués sur la peau et le traitement par lumière ultraviolette n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

Hidrosadénite suppurée chez l'adolescent

L'hidrosadénite suppurée (également appelée maladie de Verneuil) est une maladie inflammatoire chronique de la peau souvent douloureuse. Les symptômes peuvent inclure des nodules sensibles (bosses) et des abcès (furoncles) avec éventuellement écoulement de pus. Elle touche le plus souvent des zones spécifiques de la peau, telles que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aîne et les fesses. Des cicatrices en relief peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Hulio est utilisé pour traiter l'hidrosadénite suppurée chez l'adolescent à partir de 12 ans. Hulio peut réduire le nombre de nodules et d'abcès que vous avez, et la douleur souvent associée à la maladie. Les patients peuvent d'abord recevoir d'autres traitements. Si ces traitements ne sont pas assez efficaces, le médicament Hulio leur sera administré.

Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin. Hulio est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez les enfants âgés de 6 à 17 ans. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Hulio pour réduire les signes et symptômes de sa maladie.

Uvéite chronique non infectieuse de la partie avant de l'œil

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire qui touche certaines parties de l'œil. Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Hulio agit en réduisant cette inflammation.

Hulio est utilisé pour traiter les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne prenne Hulio

N'administrez jamais Hulio :

- Si votre enfant est allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si votre enfant a une infection sévère, y compris une tuberculose (voir « Avertissements et précautions »). Il est important de signaler 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 sévère. Il est important d'informer votre médecin si votre enfant a eu par le passé ou a actuellement des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Hulio.

Réaction allergique

Si votre enfant présente des réactions allergiques symptomatiques telles qu'une oppression thoracique, des sibilances, des sensations vertigineuses, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Hulio et contactez le médecin de votre enfant immédiatement car, dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

Infections

- Si votre enfant a une infection, y compris une infection de longue durée ou une infection sur une partie du corps (par exemple, ulcère de la jambe), consultez le médecin de votre enfant avant de commencer Hulio. En cas de doute, veuillez contacter le médecin de votre enfant.
- Votre enfant peut développer plus facilement des infections au cours du traitement par Hulio. Ce risque peut augmenter si votre enfant a des problèmes au niveau des poumons. Ces infections peuvent être graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries ou autres infections inhabituelles et septicémie (empoisonnement du sang). Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer la vie de votre enfant. Il est important de prévenir le médecin de votre enfant s'il 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. Le médecin de votre enfant peut recommander l'arrêt temporaire du traitement par Hulio.

Tuberculose (TB)

- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par l'adalimumab, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose chez votre enfant avant de débiter le traitement par Hulio. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant les antécédents médicaux de votre enfant et des examens de dépistage (par exemple, radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur la carte de surveillance de votre enfant. Il est très important d'informer le médecin de votre enfant s'il 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, état amorphe, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez le médecin de votre enfant immédiatement.

Voyages/infection récidivante

- Avertissez le médecin de votre enfant si vous habitez ou voyagez dans des régions où les infections fongiques comme l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose ou la blastomycose sont courantes.
- Avertissez le médecin de votre enfant s'il a des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.

Virus de l'hépatite B

- Avertissez le médecin de votre enfant s'il est porteur du virus de l'hépatite B (VHB), s'il a une infection VHB active ou si vous pensez qu'il peut avoir un risque de contracter le VHB. Le médecin de votre enfant effectuera un dépistage du VHB chez votre enfant. L'adalimumab peut entraîner une réactivation du VHB chez les patients porteurs de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si votre enfant prend d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection VHB peut être extrêmement grave.

Intervention chirurgicale ou soins dentaires

- Si votre enfant doit subir une intervention chirurgicale ou des soins dentaires, indiquez à son médecin qu'il prend le médicament Hulio. Le médecin peut recommander l'arrêt temporaire du traitement par Hulio.

Maladie démyélinisante

- Si votre enfant a ou développe une maladie démyélinisante (c'est-à-dire une maladie qui touche la couche isolante autour des nerfs), telle que la sclérose en plaques, le médecin de votre enfant évaluera s'il doit recevoir ou continuer de recevoir Hulio. Informez immédiatement le médecin de votre enfant s'il présente des symptômes tels que des changements de la vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes, ou un engourdissement ou des fourmillements dans une partie du corps.

Vaccinations

- Certains vaccins contiennent des formes vivantes, mais affaiblies de bactéries ou de virus pouvant être à l'origine d'infections. Ils ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Hulio.
- Avant de procéder à une vaccination, quelle qu'elle soit, consultez le médecin de votre enfant.
- Il est recommandé, dans la mesure du possible, que tous les enfants bénéficient de l'ensemble des vaccins prévus à leur âge avant de commencer à prendre le traitement par Hulio.
- Si vous avez reçu Hulio pendant votre grossesse, votre bébé 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 du bébé et aux autres professionnels de santé que vous avez reçu Hulio pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

Insuffisance cardiaque

- Il est important d'informer le médecin de votre enfant s'il a eu ou a actuellement des problèmes cardiaques graves. Si votre enfant a une insuffisance cardiaque légère et qu'il est traité par Hulio, l'état de son insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par le médecin. Si votre enfant développe de nouveaux symptômes ou si ceux de son insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple essoufflement ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement son médecin.

Fièvre, hématome, saignement, aspect pâle

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui luttent contre les infections ou aident votre enfant à arrêter les saignements. 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 son médecin. Le médecin de votre enfant pourrait décider d'arrêter le traitement.

Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de cancers chez des enfants et des adultes traités par l'adalimumab ou par d'autres anti-TNF α . Les sujets atteints d'une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique) et une leucémie (cancers qui touchent les cellules sanguines et la moelle osseuse). Si votre enfant est traité par Hulio, 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 certains patients prenant de l'adalimumab. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la mercaptopurine. Indiquez au médecin de votre enfant s'il prend de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Hulio.
- De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant de l'adalimumab. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement, ou si des taches ou des lésions existantes changent d'aspect, parlez-en au médecin de votre enfant.
- Des cas de cancers, autres que des lymphomes, ont été signalés chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire spécifique appelée bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF α . Si votre enfant est atteint de BPCO ou est un gros fumeur, vous devez discuter avec son médecin pour déterminer si un traitement par un anti-TNF α lui convient.

Maladie auto-immune

- Dans de rares cas, le traitement par adalimumab peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant inexplicé, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

Autres médicaments et Hulio

Informez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien si votre enfant prend ou a pris récemment ou pourrait prendre tout autre médicament.

Votre enfant ne doit pas prendre Hulio en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept. L'association d'Hulio et des substances anakinra ou abatacept 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. Si vous avez des questions, adressez-vous au médecin de votre enfant.

Hulio peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond anti-rhumatismaux (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticoïdes ou médicaments contre la douleur, y compris anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Grossesse et allaitement

- Votre enfant doit envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après sa dernière injection d'Hulio.
- Si votre enfant est enceinte, si elle pense être enceinte ou planifie une grossesse, demandez conseil à son médecin avant de prendre ce médicament.
- Hulio doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existe pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu de l'adalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu d'adalimumab pendant la grossesse.
- Hulio peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si votre enfant a reçu Hulio pendant sa grossesse, son bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection.
- Il est important de prévenir les médecins de son bébé ainsi que les autres professionnels de santé que votre enfant a eu de l'Hulio pendant sa grossesse et ceci, avant que son bébé ne reçoive ses vaccins. Pour plus d'informations concernant les vaccins, voir « Avertissements et précautions ».

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Hulio peut avoir une influence mineure sur l'aptitude de votre enfant à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (vertige) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Hulio.

Hulio contient du sodium et du sorbitol

Chaque flacon d'Hulio contient 38,2 mg de sorbitol. Le sorbitol est une source de fructose. Si le médecin de votre enfant vous a informé que votre enfant présente une intolérance à certains sucres ou si une intolérance héréditaire au fructose (un trouble génétique rare qui empêche l'organisme de métaboliser le fructose) lui a été diagnostiquée, parlez-en au médecin avant d'administrer ce médicament à votre enfant.

En outre, ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Hulio

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. Votre médecin pourra prescrire un autre dosage d'Hulio si votre enfant a besoin d'une dose différente.

Enfants et adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant entre 10 kg et 30 kg :
La posologie recommandée d'Hulio est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :
La posologie recommandée d'Hulio est de 40 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents atteints d'arthrite liée à l'enthésite

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant entre 15 kg et 30 kg :
La posologie recommandée d'Hulio est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :
La posologie recommandée d'Hulio est de 40 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg :
La posologie initiale habituelle est de 40 mg, suivis de 20 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, le médecin de votre enfant pourra lui prescrire une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. Si cette posologie n'est pas assez efficace, le médecin de votre enfant pourra l'augmenter à 20 mg toutes les semaines.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant 40 kg et plus :
La posologie initiale habituelle est de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivis 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 quatre injections de 40 mg le même jour ou en deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg (en deux injections de 40 mg le même jour) deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. Si cette posologie n'est pas assez efficace, le médecin de votre enfant peut l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants ou adolescents atteints de psoriasis en plaques

Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant entre 15 kg et 30 kg :
La posologie recommandée d'Hulio est la suivante : 20 mg, suivis de 20 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :
La posologie recommandée d'Hulio est la suivante : 40 mg, suivis de 40 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines.

Hidrosadénite suppurée de l'adolescent (de 12 à 17 ans, pesant au moins 30 kg)

La posologie recommandée d'Hulio est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine suivante. Si cette posologie n'est pas assez efficace, le médecin de votre enfant pourra l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local pendant le traitement par Hulio.

Enfants et adolescents atteints de rectocolite hémorragique

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg
La dose initiale habituelle d'Hulio est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg (administrés en une seule injection de 40 mg) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 40 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus

La dose initiale habituelle d'Hulio est de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 80 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Enfants et adolescents atteints d'uvéite chronique non infectieuse

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant moins de 30 kg :

La dose habituelle d'Hulio est de 20 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin de votre enfant peut également lui prescrire une dose initiale de 40 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle recommandée.

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :

La dose habituelle d'Hulio est de 40 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin de votre enfant peut également lui prescrire une dose initiale de 80 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle.

Pour les patients auxquels une dose complète de 40 mg d'Hulio est prescrite, un stylo prérempli ou une seringue préremplie de 40 mg est également disponible en pharmacie.

Mode et voie d'administration

Hulio est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

Des instructions détaillées sur comment s'injecter Hulio sont fournies dans le Mode d'emploi.

Si vous avez utilisé plus d'Hulio que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement injecté Hulio à votre enfant plus fréquemment que vous n'auriez dû, contactez son médecin ou votre pharmacien et expliquez-lui que votre enfant a reçu une dose trop importante. Gardez toujours avec vous la boîte ou le médicament, même si la boîte ou le flacon est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Hulio

Si vous oubliez d'administrer une dose d'Hulio à votre enfant, vous devez lui administrer la dose suivante dès que vous vous en rendez compte. Ensuite, administrez 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 Hulio

La décision d'arrêter d'utiliser Hulio doit être discutée avec le médecin de votre enfant. Les symptômes de votre enfant peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart sont légers ou peu importants. Cependant, certains peuvent être graves et nécessiter un traitement médical urgent.

Les effets indésirables peuvent survenir jusqu'à quatre mois, voire plus, après la dernière injection d'Hulio.

Consultez de toute urgence un médecin si votre enfant présente l'un des signes suivants de réaction allergique ou d'insuffisance cardiaque :

- éruption cutanée sévère, urticaire ;
- gonflement du visage, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement au cours de l'activité physique ou en position allongée ou gonflement des pieds ;
- pâleur, sensation vertigineuse, fièvre persistante, ecchymoses ou saignements faciles.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez l'un des effets suivants :

- signes et symptômes d'infection tels que fièvre, malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant, sensation de faiblesse ou de fatigue, ou toux ;
- symptômes de problèmes nerveux tels que fourmillements, engourdissement, vision double ou faiblesse des bras ou des jambes ;
- signes de cancer de la peau tels que « bouton » ou plaie ouverte qui ne cicatrise pas ;
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les signes et symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec l'adalimumab :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections de l'appareil respiratoire (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- résultats sanguins anormaux ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- éruption cutanée ;
- douleurs osseuses et musculaires.

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques légères (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 ou gonflement de l'œil/de la paupière ;
- vertige (sensations vertigineuses) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- rougeur de la peau ;
- hématome (accumulation de sang en dehors des vaisseaux sanguins) ;
- toux ;
- asthme ;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- indigestion, ballonnements, brûlures d'estomac ;
- acidité/reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse oculaire et buccale) ;
- ecchymoses ;
- démangeaisons ;
- démangeaisons, inflammation cutanée (y compris eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis (peau rouge, croûteuse) ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (gonflement) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes ;
- cicatrisation lente des plaies.

Peu fréquent (pouvant toucher 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) ;
- mélanome ;
- lymphome (cancer affectant le système lymphatique) ;
- troubles immunitaires qui peuvent toucher les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent sous forme d'affection nommée sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements (frissons) ;
- neuropathie (lésion nerveuse) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- battements de cœur irréguliers ;
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- excès de liquide autour du poumon ;
- inflammation du pancréas ;

- difficulté à avaler ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose hépatique (accumulation de graisse dans les cellules du foie) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes) ;
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques (tels qu'inflammation du nerf optique et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps) ;
- crise cardiaque (arrêt de la fonction de pompage du cœur) ;
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons) ;
- perforation intestinale (perforation/déchirure de l'intestin) ;
- hépatite (inflammation du foie) ;
- 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 ;
- œdème du visage (gonflement du visage) avec réactions allergiques ;
- rash cutané inflammatoire ;
- syndrome de type lupus ;
- angioedème (gonflement localisé de la peau) ;
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaison).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- lymphome à cellules T hépatosplénique (cancer hématologique rare) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau ;
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une éruption cutanée avec faiblesse musculaire ;
- prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

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 éventuel qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système **national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hulio

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/emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hulio

- La substance active est l'adalimumab.
- Les autres composants sont : glutamate monosodique, sorbitol, méthionine, polysorbate 80, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 – « Hulio contient du sodium et du sorbitol »).

Comment se présente Hulio et contenu de l'emballage extérieur

Hulio 40 mg, solution injectable en flacons est présenté sous forme de solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 mL de solution claire ou légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre pâle.

Le flacon d'Hulio est un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc. Hulio est disponible en conditionnement de 1 ou de 2 boîtes. Chaque boîte contient 1 flacon, 1 seringue stérile, 1 aiguille stérile, 1 adaptateur pour flacon stérile et 2 tampons d'alcool.

Hulio est également disponible en seringue préremplie ou en stylo prérempli.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

Fabricant

McDermott laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
Dublin 17
Irlande

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Mode d'emploi

Veillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Le médecin de votre enfant, votre infirmier ou un autre professionnel de santé vous montrera comment préparer l'injection et l'administrer à votre enfant. Il vous indiquera également la dose prescrite (volume).

Ne faites pas l'injection à votre enfant si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris comment faire. Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, membre de votre famille ou soignant.

Chaque flacon contient une dose de 40 mg d'adalimumab.

Ne mélangez pas la solution Hulio avec un autre médicament dans la même seringue ou le même flacon.

Pour vous rappeler facilement quel(s) jour(s) procéder aux injections d'Hulio, vous pouvez le noter sur un calendrier ou sur un agenda.

Avant de commencer

Vous devez connaître avec certitude la dose prescrite. Si vous ne la connaissez pas, CESSEZ IMMÉDIATEMENT la procédure et adressez-vous au médecin de votre enfant.

Installez-vous dans un endroit calme, avec une surface de travail bien éclairée, propre et plane, et rassemblez tout le matériel dont vous avez besoin pour procéder à l'injection.

Matériel nécessaire :

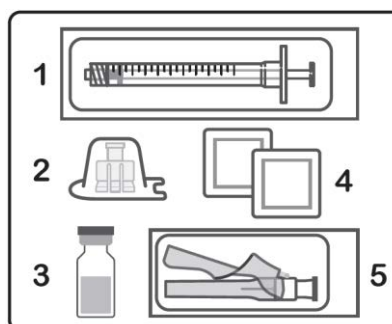
- 1 boîte comportant un flacon d'Hulio pour usage pédiatrique
- 1 conteneur pour objets tranchants (non fourni dans le conditionnement d'Hulio)
- 1 compresse de gaze ou 1 coton (non fournis dans le conditionnement d'Hulio)

Si vous ne disposez pas du matériel nécessaire, adressez-vous à votre infirmier ou à votre pharmacien.

Préparation de l'injection d'Hulio

Chaque boîte unitaire de flacon d'Hulio comporte :

- 1 seringue (1)
- 1 adaptateur pour flacon (2)
- 1 flacon de solution Hulio (3)
- 2 tampons d'alcool (4)
- 1 aiguille (5)



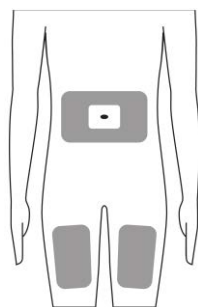
Les boîtes d'Hulio doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à leur utilisation.

- Sortez une boîte contenant un seul flacon du réfrigérateur au moins 30 minutes avant de l'utiliser afin que le contenu revienne à température ambiante. Si le conditionnement d'Hulio contient une autre boîte pour une future injection, remettez-la immédiatement au réfrigérateur.
 - N'utilisez PAS d'autres sources de chaleur telles qu'un four à micro-ondes ou de l'eau chaude pour réchauffer le flacon.
 - Une fois que le flacon a atteint la température ambiante, NE le remettez PAS au réfrigérateur.
- Vérifiez la date de péremption figurant sur le flacon.
 - N'utilisez PAS le flacon si la date de péremption est dépassée.
- Vérifiez que la solution à l'intérieur du flacon est claire, incolore et sans particules.
 - N'utilisez PAS le flacon si la solution est trouble, jaunie ou si elle contient des particules.

Étapes d'injection

Chaque fois que vous injectez le produit Hulio, suivez les étapes ci-dessous :

Étape 1 – Choix et préparation du point d'injection



Abdomen ou cuisses

Hulio est destiné à une injection sous-cutanée. Son contenu doit être injecté dans la cuisse ou dans l'abdomen.

Vous devez effectuer une rotation des points d'injection et en changer à chaque fois, en vous plaçant à au moins 3 cm du point précédent.

Si vous choisissez l'abdomen, vous devez vous placer à au moins 5 cm du nombril.

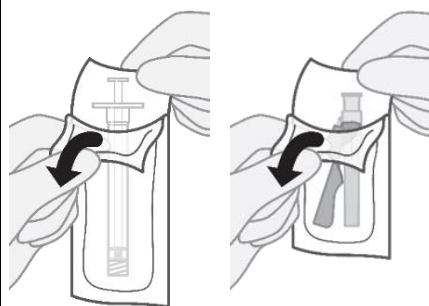
- N'injectez PAS le produit à un endroit où la peau est rouge, indurée, contusionnée ou sensible.
- N'injectez PAS le produit dans une zone présentant des cicatrices ou des vergetures.
- Si votre enfant souffre de psoriasis, n'injectez PAS le produit à un endroit où la peau présente des lésions ou des plaques en relief, épaisses, rouges ou squameuses.
- N'injectez PAS le produit à travers les vêtements. Retroussez les vêtements susceptibles de recouvrir le point d'injection.

Étape 2 – Lavage des mains

Lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau.

Préparation de la dose d'Hulio pour l'injection

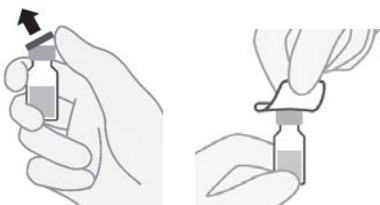
Étape 3 – Ouverture partielle de l'emballage de la seringue et de l'aiguille



Ouvrez partiellement l'emballage de la seringue à partir de l'extrémité la plus proche du piston blanc. Enlevez le plastique transparent sur une longueur suffisante pour découvrir le piston blanc, mais NE sortez PAS la seringue de son emballage.

Ouvrez partiellement l'emballage de l'aiguille à partir de l'extrémité la plus proche du raccord jaune de la seringue. Enlevez le plastique transparent sur une longueur suffisante pour découvrir le raccord jaune, mais NE sortez PAS la seringue de son emballage.

Étape 4 – Ouverture du flacon et nettoyage du bouchon

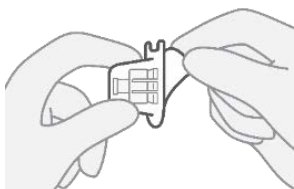


Retirez le capuchon en plastique blanc du flacon pour voir le bouchon du flacon.

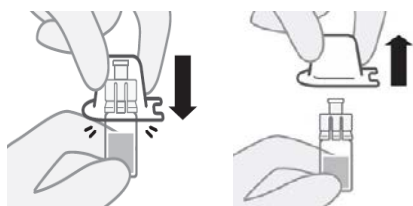
Utilisez l'un des tampons d'alcool pour nettoyer le bouchon, puis placez le flacon sur une surface plane.

- NE TOUCHEZ PAS le bouchon du flacon après l'avoir nettoyé avec le tampon d'alcool.

Étape 5 – Fixation de l'adaptateur sur le flacon



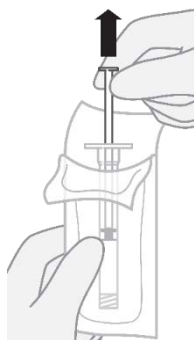
Retirez l'emballage de l'adaptateur pour flacon mais NE sortez PAS l'adaptateur de l'emballage.



L'adaptateur étant toujours dans son emballage transparent, fixez-le sur le bouchon du flacon en appuyant jusqu'à ce qu'il soit enclenché et en place.

Lorsque vous êtes certain(e) que l'adaptateur est fixé correctement sur le flacon, retirez l'emballage. Posez doucement le flacon muni de l'adaptateur sur une surface de travail plane. Veillez à ce qu'il ne tombe pas.

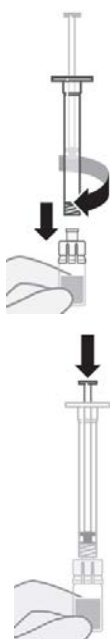
Étape 6 – Tirez le piston jusqu'à la dose souhaitée + 0,1 mL



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 PAS TIRER le piston blanc complètement hors de la seringue.

- Si le piston blanc est sorti de la seringue, éliminez la seringue et contactez votre pharmacien pour obtenir son remplacement. N'ESSAYEZ PAS de réinsérer le piston blanc.

Étape 7 – Fixation de la seringue sur l'adaptateur pour flacon et injection



Tenez la seringue au niveau de la zone graduée et sortez-la de son emballage.

- Ne tenez PAS la seringue par le piston blanc.

Insérez l'embout de la seringue dans l'adaptateur pour flacon et faites-la tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.

- NE SERREZ PAS excessivement.

Poussez à fond sur le piston. Cette étape est importante pour obtenir la dose correcte.

Étape 8 – Aspiration de la dose + 0,1 mL en tirant sur le piston



Maintenez la pression sur le piston, et retournez la seringue et le flacon.

Tirez LENTEMENT sur le piston pour aspirer la solution Hulio dans la seringue. Tirez le piston jusqu'à 0,1 mL au-delà de la dose prescrite (par exemple, si la dose prescrite est 0,5 mL, tirez le piston blanc jusqu'à 0,6 mL).

Vous réglerez le volume à la dose prescrite lors d'une étape ultérieure.

Si la seringue comporte des bulles d'air, poussez à fond sur le piston pour renvoyer la solution dans le flacon.

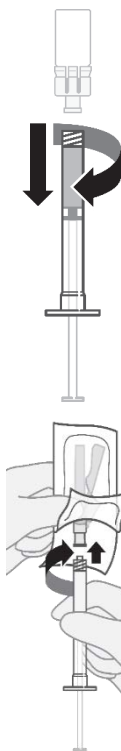


Répétez cette étape pour aspirer à nouveau la solution dans la seringue, en tirant LENTEMENT sur le piston.

Si vous observez à nouveau la présence de bulles d'air dans la solution, vous pouvez répéter cette manœuvre jusqu'à trois fois.

- Ne tenez PAS la seringue par le piston.
- N'AGITEZ PAS la seringue.
- Si le piston blanc est sorti de la seringue, éliminez la seringue et contactez votre pharmacien pour obtenir son remplacement. N'ESSAYEZ PAS de réinsérer le piston blanc.

Étape 9 – Retrait de la seringue de l'adaptateur pour flacon et fixation de l'aiguille



Retirez l'adaptateur pour flacon en le dévissant de la seringue.

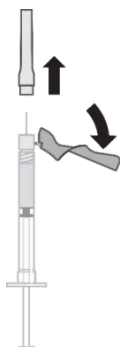
- Ne touchez PAS la partie supérieure de la seringue.
- Ne tenez PAS la seringue par le piston blanc.

Fixez l'aiguille à la seringue en insérant son embout dans le raccord jaune sur l'aiguille. Faites tourner la seringue jusqu'à ce que l'aiguille soit solidement fixée.

- Une fois la seringue solidement fixée sur l'aiguille, retirez l'emballage transparent de l'aiguille.

Préparation de la dose

Étape 10 – Fermeture du protège-aiguille rose et retrait du capuchon de l'aiguille



Tenez la seringue avec l'aiguille vers le haut. Fermez le protège-aiguille rose et retirez le capuchon de l'aiguille en tirant dessus. Ne faites PAS tourner le capuchon de l'aiguille.

- NE TOUCHEZ PAS l'aiguille.
- Ne remplacez PAS le capuchon sur l'aiguille une fois qu'il a été retiré.

Étape 11 – Vérification et définition de la dose prescrite

Tenez la seringue à hauteur des yeux avec l'aiguille vers le haut pour voir nettement la quantité de solution.

Vérifiez à nouveau que la prescription du médecin comporte la dose prescrite adéquate.

Poussez doucement le piston jusqu'à ce que la seringue contienne le volume prescrit de solution. La solution en excès peut sortir de l'aiguille lorsque vous poussez sur le piston. Veillez à ne pas faire gicler la solution dans vos yeux.

Posez délicatement la seringue sur une surface propre et plane.

- N'essayez PAS l'aiguille ni la seringue.

Injection d'Hulio

Étape 12 – Préparation du point d'injection

Nettoyez la peau au niveau du point d'injection choisi avec un tampon d'alcool.

- Laissez sécher à l'air libre, n'utilisez pas de sèche-cheveux.
- Ne touchez PLUS cet endroit avant l'injection.

Étape 13 – Pincement du point d'injection

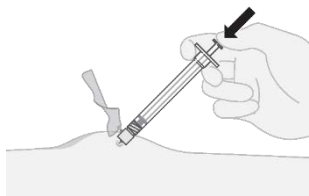


Pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli formé.



À un angle de 45° par rapport au point d'injection, d'un mouvement rapide, insérez l'intégralité de l'aiguille sous la peau.

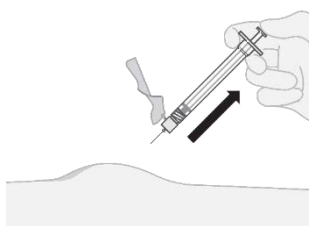
Étape 14 – Pression du piston pour injecter la solution



Relâchez la peau.

Poussez le piston blanc pour injecter la solution d'Hulio jusqu'à ce que la seringue soit vide.

Étape 15 – Fin de l'injection, retrait de la seringue, mise en place du protège-aiguille



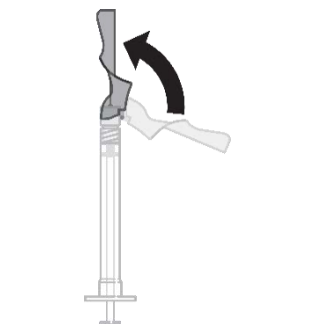
Une fois la seringue vide, retirez la seringue et l'aiguille de la peau.

Après l'injection, si un léger saignement se produit au point d'injection, compressez-le doucement avec un coton ou une compresse de gaze pendant quelques secondes.

- NE FROTTEZ PAS le site d'injection.

Faites glisser doucement le protège-aiguille rose sur l'aiguille jusqu'à ce qu'il soit enclenché et en place. Posez la seringue avec l'aiguille sur le plan de travail.

- NE REMETTEZ PAS le capuchon transparent sur l'aiguille.



Élimination du matériel

Étape 16 – Élimination de la seringue et de l'aiguille

Chaque flacon, chaque seringue, chaque adaptateur pour flacon et chaque aiguille sont destinés à un usage unique. Ils ne doivent JAMAIS être réutilisés.

Après utilisation, mettez la seringue, l'aiguille, le flacon et l'adaptateur pour flacon dans un conteneur pour objets tranchants.

- Ne jetez PAS le conteneur pour objets tranchants avec vos ordures ménagères.
- Ne recyclez pas votre conteneur pour objets tranchants usagé.
- Toujours garder le conteneur pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.
- Tous les autres éléments utilisés et l'emballage vide peuvent être jetés avec les ordures ménagères.



Notice : Information du patient

Hulio 40 mg, solution injectable en seringue préremplie. adalimumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une carte de surveillance qui comporte des informations importantes relatives à la sécurité que vous devez connaître avant que l'on vous administre Hulio et pendant le traitement. Conservez cette carte de surveillance en permanence avec vous et pendant 4 mois après votre dernière injection d'Hulio.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre 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 à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable éventuel qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Contenu de cette notice

1. Qu'est-ce qu'Hulio et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Hulio
3. Comment utiliser Hulio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hulio
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi

1. Qu'est-ce qu'Hulio et dans quels cas est-il utilisé

La substance active contenue dans Hulio est l'adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (défense) de l'organisme.

Hulio est destiné au traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde ;
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ;
- arthrite liée à une enthésite ;
- spondylarthrite ankylosante ;
- spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante ;
- rhumatisme psoriasique ;
- psoriasis ;
- hidrosadénite suppurée ;
- maladie de Crohn ;
- rectocolite hémorragique ;
- uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant.

La substance active dans Hulio, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à une cible spécifique dans l'organisme.

La cible de l'adalimumab est une autre protéine appelée facteur de nécrose tumorale (TNF α) qui est impliquée dans le système immunitaire (défense) et est présente à des taux augmentés dans les maladies inflammatoires mentionnées ci-dessus. En se liant au TNF α , Hulio diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Hulio 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, Hulio vous sera prescrit pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Hulio peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Hulio ralentit les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Hulio est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Hulio 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 des articulations qui se développent généralement pendant l'enfance.

Hulio 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 tels que du méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas suffisamment bien, on vous prescrira Hulio pour traiter votre arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou votre arthrite liée à l'enthésite.

Spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Hulio est utilisé pour traiter la spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante chez l'adulte. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante ou une spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, vous pourrez recevoir Hulio pour réduire les signes et symptômes de la maladie.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations associée au psoriasis.

Hulio est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Il a été montré qu'Hulio ralentit les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie inflammatoire de la peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux. On pense que le psoriasis est causé par un dérèglement du système immunitaire de l'organisme qui entraîne une augmentation de la production de cellules cutanées.

Hulio est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Hulio est également utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans pour lesquels les traitements appliqués sur la peau et le traitement par lumière ultraviolette n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

Hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent

L'hidrosadénite suppurée (également appelée maladie de Verneuil) est une maladie inflammatoire chronique de la peau souvent douloureuse. Les symptômes peuvent inclure des nodules sensibles (bosses) et des abcès (furuncles) avec éventuellement écoulement de pus. Elle touche le plus souvent des zones spécifiques de la peau, telles que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aîne et les fesses. Des cicatrices en relief peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Hulio est utilisé pour traiter l'hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Hulio peut réduire le nombre de nodules et d'abcès que vous avez, et la douleur souvent associée à la maladie. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si ces traitements ne sont pas assez efficaces, le médicament Hulio vous sera administré.

Maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif.

Hulio est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas assez bien à ces traitements, Hulio vous sera prescrit afin d'atténuer les signes et symptômes de la maladie de Crohn.

Rectocolite hémorragique chez l'adulte et l'enfant

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire de l'intestin.

Hulio est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique chez les adultes et les enfants âgés de 6 à 17 ans. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, vous pourrez recevoir Hulio pour réduire les signes et symptômes de la maladie.

Uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire qui touche certaines parties de l'œil. Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Hulio agit en réduisant cette inflammation.

Hulio est utilisé pour traiter :

- les adultes atteints d'uvéite non infectieuse présentant une inflammation de la partie arrière de l'œil ;
- les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Hulio

Ne prenez jamais Hulio

- Si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- Si vous avez une infection sévère, y compris une tuberculose 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 sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu par le passé ou avez actuellement des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Hulio.

Réaction allergique

Si vous présentez des réactions allergiques avec des symptômes tels qu'une oppression thoracique, des sibilances, des sensations vertigineuses, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Hulio et contactez votre médecin immédiatement car, dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

Infections

- Si vous avez une infection, y compris une infection de longue durée ou une infection sur une partie du corps (par exemple, ulcère de jambe), consultez votre médecin avant de commencer Hulio. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Hulio. 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 inhabituelles et septicémie (empoisonnement du sang). Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer votre vie. 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 recommander l'arrêt temporaire du traitement par Hulio.

Tuberculose (TB)

- Comme des cas de tuberculose ont été signalés chez des patients traités par adalimumab, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter le traitement par Hulio. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et des examens de dépistage (par exemple, radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur votre carte de surveillance. Il est très important de dire à votre médecin si vous avez déjà contracté la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez reçu un traitement préventif de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

Voyages/infection récidivante

- Avertissez votre médecin si vous habitez ou voyagez dans des régions où les infections fongiques comme l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose ou la blastomycose sont courantes.
- Avertissez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.

Virus de l'hépatite B

- Avertissez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une infection VHB active ou si vous pensez que vous risquez de contracter le VHB. Votre médecin

devra effectuer un dépistage du VHB. L'adalimumab peut entraîner une réactivation du VHB chez les patients porteurs de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection VHB peut être extrêmement grave.

Âge supérieur à 65 ans

- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensible aux infections pendant le traitement par Hulio. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traité par Hulio. Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

Intervention chirurgicale ou soins dentaires

- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Hulio. Votre médecin peut recommander l'arrêt temporaire du traitement par Hulio.

Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une maladie démyélinisante (c'est-à-dire une maladie qui touche la couche isolante autour des nerfs), telle que la sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous devez recevoir ou continuer de recevoir Hulio. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes tels que des changements de votre vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes, ou un engourdissement ou des fourmillements dans une partie de votre corps.

Vaccinations

- Certains vaccins contiennent des formes vivantes, mais affaiblies de bactéries ou de virus pouvant être à l'origine d'infections. Ils ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Hulio.
- Consultez votre médecin avant toute vaccination.
- Il est recommandé, dans la mesure du possible, que tous les enfants bénéficient de l'ensemble des vaccins prévus à leur âge avant de commencer à prendre le traitement par Hulio.
- Si vous avez reçu Hulio 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 bébé et aux autres professionnels de santé que vous avez été traitée par Hulio pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

Insuffisance cardiaque

- Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Hulio, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. 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.

Fièvre, hématome, saignement, aspect pâle

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui luttent contre les infections ou les aident à arrêter les saignements. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, si vous avez des contusions ou saignez très facilement, si vous présentez

une pâleur, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.

Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de cancers chez des enfants et des adultes traités par l'adalimumab ou par d'autres anti-TNF α . Les sujets atteints d'une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique) et une leucémie (cancers qui touchent les cellules sanguines et la moelle osseuse). Si vous prenez Hulio, 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 certains patients prenant de l'adalimumab. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Hulio.
- De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant de l'adalimumab. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement, ou si des taches ou des lésions existantes changent d'aspect, parlez-en à votre médecin.
- Des cas de cancers, autres que des lymphomes, ont été signalés chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire spécifique appelée bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF α . Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin pour déterminer si un traitement par un anti-TNF α est adapté pour vous.

Maladie auto-immune

- Dans de rares cas, le traitement par adalimumab peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant inexplicé, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

Enfants et adolescents

- Ne donnez pas Hulio aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou d'uvéite chronique non infectieuse avant l'âge de 2 ans.
- Ne donnez pas Hulio aux enfants atteints d'une arthrite liée à l'enthésite et de la maladie de Crohn âgés de moins de 6 ans.
- Ne donnez pas Hulio aux enfants atteints de psoriasis en plaques avant l'âge de 4 ans.
- Ne donnez pas Hulio aux enfants atteints d'hydrosadénite suppurée avant l'âge de 12 ans.
- N'utilisez pas la seringue préremplie de 40 mg si d'autres doses que la dose de 40 mg sont recommandées.

Autres médicaments et Hulio

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vous ne devez pas prendre Hulio en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept. L'association d'Hulio et des substances anakinra ou abatacept 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. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

Hulio peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond anti-rhumatismaux (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticoïdes ou médicaments contre la douleur, y compris anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Grossesse et allaitement

- Vous devez envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après la dernière injection d'Hulio.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Hulio doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existe pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu de l'adalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu d'adalimumab pendant la grossesse.
- Hulio peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si vous avez reçu Hulio 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 de l'Hulio pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins. Pour plus d'informations concernant les vaccins, voir « Avertissements et précautions ».

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Hulio peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (vertige) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Hulio.

Hulio contient du sodium et du sorbitol

Chaque seringue préremplie d'Hulio contient 38,2 mg de sorbitol. Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé que vous (ou votre enfant) présentez une intolérance à certains sucres ou si une intolérance héréditaire au fructose (un trouble génétique rare qui empêche l'organisme de métaboliser le fructose) vous a été diagnostiquée, parlez-en à votre médecin avant de prendre ou de recevoir (ou d'administrer à votre enfant) ce médicament.

En outre, ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Hulio

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. Votre médecin pourra prescrire un autre dosage d'Hulio si vous avez besoin d'une dose différente.

Adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La posologie habituelle chez l'adulte atteint de l'une de ces maladies est une dose unique de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Hulio. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Hulio peut être donné seul.

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Hulio, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant entre 10 kg et 30 kg :
La posologie recommandée d'Hulio est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :
La posologie recommandée d'Hulio est de 40 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents atteints d'arthrite liée à l'enthésite

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant entre 15 kg et 30 kg :
La posologie recommandée d'Hulio est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :
La posologie recommandée d'Hulio est de 40 mg une semaine sur deux.

Adultes atteints de psoriasis

La posologie habituelle chez l'adulte atteint de psoriasis est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Hulio pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin. Si cette posologie n'est pas assez efficace, votre médecin pourra l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants ou adolescents atteints de psoriasis en plaques

Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant entre 15 kg et 30 kg :
La posologie recommandée d'Hulio est la suivante : 20 mg, suivis de 20 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :
La posologie recommandée d'Hulio est la suivante : 40 mg, suivis de 40 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines.

Adultes atteints d'hidrosadénite suppurée

La posologie habituelle dans l'hidrosadénite suppurée est une dose initiale de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg deux semaines après (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour). Après deux semaines supplémentaires, le traitement doit être poursuivi à raison d'une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines, suivant la prescription de votre médecin.

Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Adolescents atteints d'hidrosadénite suppurée âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 30 kg

La posologie recommandée d'Hulio est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine suivante. Si cette posologie n'est pas assez efficace, le médecin de votre enfant pourra l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Il est recommandé que votre enfant lave quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Adultes atteints de la maladie de Crohn

Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est initialement de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) suivis deux semaines plus tard de 40 mg une semaine sur deux. S'il est nécessaire d'obtenir un effet plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (sous forme de quatre injections de 40 mg le même jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), puis 40 mg une semaine sur deux. Si cette posologie n'est pas assez efficace, votre médecin pourra l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants ou adolescents atteints de la maladie de Crohn

Enfants ou adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg :

La posologie initiale habituelle est de 40 mg, suivis de 20 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. Si cette posologie n'est pas assez efficace, votre médecin pourra l'augmenter à 20 mg toutes les semaines.

Enfants ou adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant 40 kg et plus :

La posologie initiale habituelle est de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivis 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 (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. Si cette posologie n'est pas assez efficace, votre médecin pourra l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Les patients nécessitant une dose inférieure à 40 mg doivent utiliser la solution injectable de 20 mg en seringue pré-remplie ou le flacon de 40 mg d'Hulio.

Adultes atteints de rectocolite hémorragique

La posologie habituelle d'Hulio chez l'adulte atteint de rectocolite hémorragique est de 160 mg (administrés sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs) suivis de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard, puis 40 mg une semaine sur deux. Si cette posologie n'est pas assez efficace, votre médecin pourra l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de rectocolite hémorragique

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg

La dose initiale habituelle d'Hulio est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg (administrés en une seule injection de 40 mg) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 40 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus

La dose initiale habituelle d'Hulio est de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 80 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Adultes atteints d'uvéite non infectieuse de la partie arrière de l'œil

La posologie habituelle d'Hulio chez l'adulte atteint d'uvéite non infectieuse est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections sur un jour), suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Hulio pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Dans l'uvéite non infectieuse, l'administration de corticoïdes ou d'autres immunomodulateurs peut être poursuivie au cours du traitement par Hulio. Hulio peut aussi être administré seul.

Enfants et adolescents atteints d'uvéite chronique non infectieuse

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant moins de 30 kg :

La dose habituelle d'Hulio est de 20 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin de votre enfant peut également lui prescrire une dose initiale de 40 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle recommandée.

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :

La dose habituelle d'Hulio est de 40 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin de votre enfant peut également lui prescrire une dose initiale de 80 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle recommandée.

Pour les patients auxquels une dose inférieure à 40 mg est prescrite, il convient d'utiliser Hulio 20 mg solution injectable en seringue pré-remplie ou Hulio 40 mg/0,8 mL solution injectable en flacon (disponible en pharmacie).

Mode et voie d'administration

Hulio est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

Des instructions détaillées sur comment s'injecter Hulio sont fournies dans le Mode d'emploi.

Si vous avez utilisé plus d'Hulio que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement injecté Hulio plus fréquemment que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien et expliquez-lui que vous avez reçu une dose trop importante. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Hulio

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Hulio dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'avez pas oublié une dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Hulio

La décision d'arrêter d'utiliser Hulio doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, celui-ci 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 graves et nécessiter un traitement médical urgent.

Les effets indésirables peuvent survenir jusqu'à quatre mois, voire plus, après la dernière injection d'Hulio.

Consultez de toute urgence un médecin si vous présentez l'un des signes suivants de réaction allergique ou d'insuffisance cardiaque :

- éruption cutanée sévère, urticaire ;
- gonflement du visage, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement au cours de l'activité physique ou en position allongée ou gonflement des pieds ;
- pâleur, sensation vertigineuse, fièvre persistante, ecchymoses ou saignements faciles.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez l'un des effets suivants :

- signes et symptômes d'infection tels que fièvre, malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant, sensation de faiblesse ou de fatigue, ou toux ;
- symptômes de problèmes nerveux tels que fourmillements, engourdissement, vision double ou faiblesse des bras ou des jambes ;
- signes de cancer de la peau tels que « bouton » ou plaie ouverte qui ne cicatrise pas ;
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les signes et symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec l'adalimumab :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections de l'appareil respiratoire (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- résultats sanguins anormaux ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- éruption cutanée ;
- douleurs osseuses et musculaires.

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;

- infections urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques légères (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 ou gonflement de l'œil/de la paupière ;
- vertige (sensations vertigineuses) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- rougeur de la peau ;
- hématome (accumulation de sang en dehors des vaisseaux sanguins)
- toux ;
- asthme ;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- indigestion, ballonnements, brûlures d'estomac ;
- acidité/reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse oculaire et buccale) ;
- ecchymoses ;
- démangeaisons ;
- démangeaisons, inflammation cutanée (y compris eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis (peau rouge, croûteuse) ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (gonflement) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes ;
- cicatrisation lente des plaies.

Peu fréquent (pouvant toucher 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) ;
- mélanome ;
- lymphome (cancer affectant le système lymphatique) ;
- troubles immunitaires qui peuvent toucher les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent sous forme d'affection nommée sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;

- tremblements (frissons) ;
- neuropathie (lésion nerveuse) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- battements de cœur irréguliers ;
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- excès de liquide autour du poumon ;
- inflammation du pancréas ;
- difficulté à avaler ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose hépatique (accumulation de graisse dans les cellules du foie) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes) ;
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques (tels qu'inflammation du nerf optique et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps) ;
- crise cardiaque (arrêt de la fonction de pompage du cœur) ;
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons) ;
- perforation intestinale (perforation/déchirure de l'intestin) ;
- hépatite (inflammation du foie) ;
- 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 ;
- œdème du visage (gonflement du visage) avec réactions allergiques ;
- rash cutané inflammatoire ;
- syndrome de type lupus ;
- angioedème (gonflement localisé de la peau) ;
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaison).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- lymphome à cellules T hépatosplénique (cancer hématologique rare) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau ;
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une éruption cutanée avec faiblesse musculaire ;
- prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable éventuel qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hulio

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/le blister/la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), une seringue préremplie d'Hulio peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximale de 8 semaines, 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 8 semaines ou jetée**, même si elle est remise au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle la seringue a été retirée la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle elle doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hulio

- La substance active est l'adalimumab.
- Les autres composants sont : glutamate monosodique, sorbitol, méthionine, polysorbate 80, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 – « Hulio contient du sodium et du sorbitol »).

Comment se présente Hulio et contenu de l'emballage extérieur

Hulio 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 claire ou légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre pâle.

La seringue préremplie d'Hulio est en plastique. Elle est munie d'un bouchon et d'une aiguille avec protège-aiguille. Chaque boîte contient 1, 2, 4 ou 6 seringues préremplies avec respectivement 2, 2, 4 ou 6 tampons d'alcool. **Chaque boîte contient 1, 2, 4 ou 6 seringues préremplies.**

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Hulio est également disponible sous forme de flacon pour usage pédiatrique ou de stylo prérempli.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

Fabricant

McDermott laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
Dublin 17
Irlande

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Mode d'emploi

Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin, votre infirmier ou un autre professionnel de santé vous montrera d'abord comment injecter le contenu de la seringue préremplie d'Hulio. Si vous ne comprenez pas quelque chose, n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin ou à votre infirmier.

Ne faites pas l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'administration d'Hulio. Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, membre de votre famille ou soignant.

Chaque seringue préremplie est destinée à un usage unique et contient une dose de 40 mg d'adalimumab.

Ne mélangez pas la solution Hulio avec un autre médicament, quel qu'il soit.

Pour vous rappeler facilement quel(s) jour(s) de la semaine procéder aux injections d'Hulio, vous pouvez le noter sur un calendrier ou sur un agenda.

Avant de commencer

Installez-vous dans un endroit calme, avec une surface de travail bien éclairée, propre et plane, et rassemblez tout le matériel dont vous avez besoin pour effectuer ou recevoir l'injection.

Matériel nécessaire :

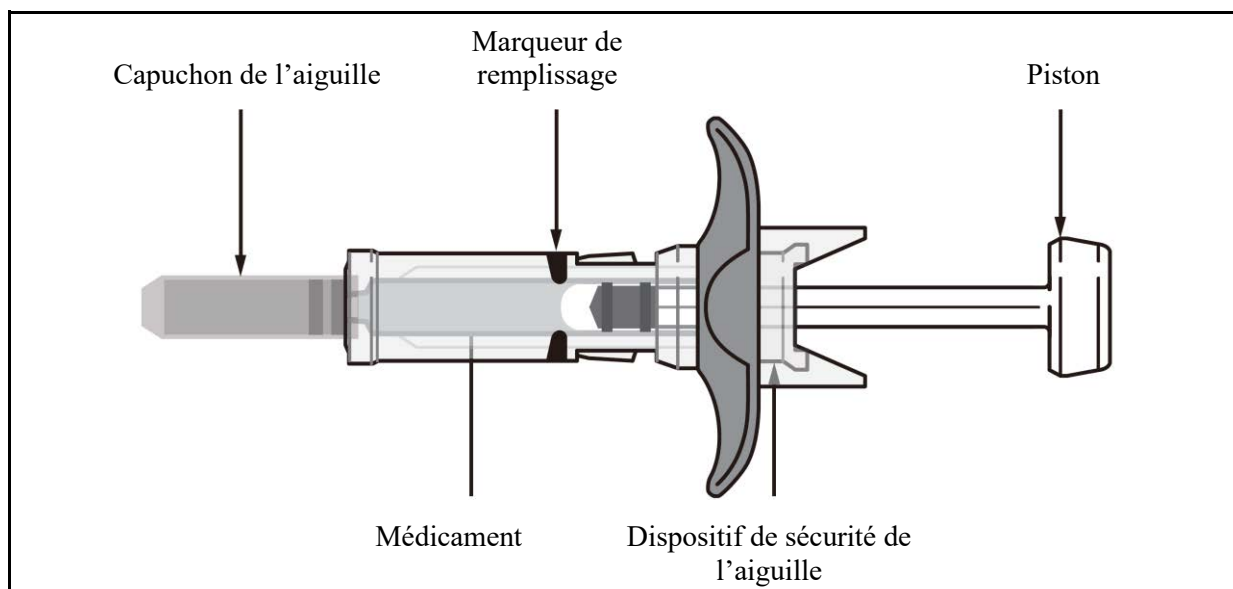
- 1 seringue préremplie
- 1 tampon d'alcool (non fourni dans le conditionnement d'Hulio)
- 1 conteneur pour objets tranchants (non fourni dans le conditionnement d'Hulio)
- 1 compresse de gaze ou 1 coton (non fournis dans le conditionnement d'Hulio)

Si vous ne disposez pas du matériel nécessaire, adressez-vous à votre infirmier ou à votre pharmacien.

Préparation de la seringue préremplie

Les seringues préremplies doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

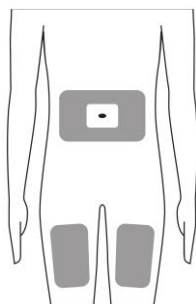
- Sortez une seringue préremplie du réfrigérateur au moins 30 minutes avant de l'utiliser afin que le contenu revienne à température ambiante.
 - N'utilisez PAS d'autres sources de chaleur telles qu'un four à micro-ondes ou de l'eau chaude pour réchauffer la seringue.
 - Une fois que la seringue a atteint la température ambiante, NE la remplacez PAS au réfrigérateur.
- Vérifiez la date de péremption figurant sur la seringue.
 - N'utilisez PAS la seringue si la date de péremption est dépassée.
- Vérifiez la seringue pour vous assurer que le médicament se trouve au niveau ou près du repère (marqueur) de remplissage (vous devez secouer délicatement la seringue pour vérifier), et que le liquide est clair, incolore et sans particules.
 - N'utilisez PAS la seringue si le volume du médicament n'est pas proche du repère de remplissage.
 - N'utilisez PAS la seringue si la solution est trouble, jaunie ou si elle contient des particules.



Étapes d'injection

Chaque fois que vous injectez le contenu de la seringue préremplie d'Hulio, suivez les étapes ci-dessous :

Étape 1 – Choix et préparation du point d'injection



Abdomen ou cuisses

La seringue préremplie d'Hulio est destinée à une injection sous-cutanée. Son contenu doit être injecté dans la cuisse ou dans l'abdomen.

Vous devez effectuer une rotation des points d'injection et en changer à chaque fois, en vous plaçant à au moins 3 cm du point précédent.

Si vous choisissez l'abdomen, vous devez vous placer à au moins 5 cm du nombril.

- N'injectez PAS le produit à un endroit où la peau est rouge, indurée, contusionnée ou sensible.
- N'injectez PAS le produit dans une zone présentant des cicatrices ou des vergetures.
- Si vous souffrez de psoriasis, n'injectez PAS le produit à un endroit où la peau présente des lésions ou des plaques en relief, épaisses, rouges ou squameuses.
- N'injectez PAS le produit à travers les vêtements. Retroussez les vêtements susceptibles de recouvrir le point d'injection.

Étape 2 – Lavage des mains

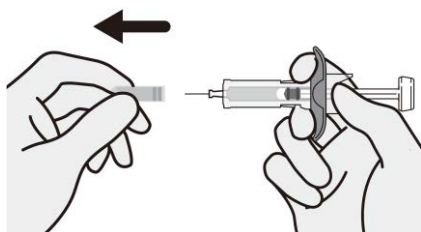
Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

Étape 3 – Préparation du point d'injection

Nettoyez la peau au niveau du point d'injection avec un tampon d'alcool.

- Laissez-la sécher, ne la séchez pas au sèche-cheveux.
- Ne touchez PLUS cet endroit avant l'injection.

Étape 4 – Retrait du protège-aiguille



Retirez le protège-aiguille de la seringue. Quelques gouttes de liquide peuvent s'écouler de l'aiguille, ceci est normal. Il est également normal que des bulles d'air se forment.

- Ne retirez PAS le protège-aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.
- Ne faites PAS tourner ni ne pliez le protège-aiguille en le retirant ; cela pourrait endommager l'aiguille.
- Ne touchez PAS ni ne tirez le piston en arrière.
- Ne remplacez PAS le capuchon ou ne touchez PAS l'aiguille avec vos doigts, et ne laissez PAS l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit.
- N'évacuez PAS les bulles d'air.
- N'utilisez PAS la seringue préremplie si elle est tombée après ouverture.

Étape 5 – Pincement et maintien du point d'injection



Pincez doucement le point d'injection pour surélever la zone, et maintenez-la fermement.

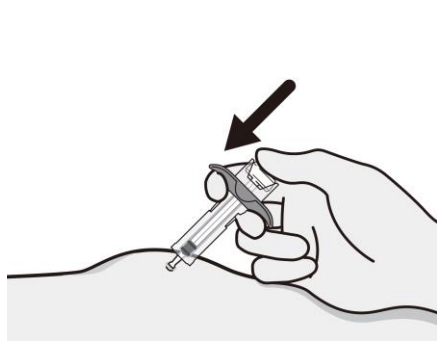
Étape 6 – Insertion de l'aiguille dans le point d'injection



À un angle de 45° par rapport au point d'injection, d'un mouvement rapide, insérez l'aiguille dans le point d'injection.

Veillez à insérer l'aiguille de façon à ce que vos doigts ne se trouvent pas dessous lors du maintien du point d'injection.

Étape 7 – Injection d'Hulio

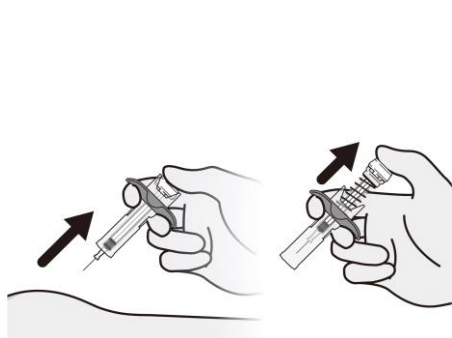


Une fois l'aiguille complètement insérée, relâchez la peau.

Poussez lentement et complètement le piston jusqu'à ce que **tout le médicament soit injecté** et la seringue, vide.

- Si le piston n'est pas enfoncé complètement, le dispositif de sécurité ne s'activera pas par la suite pour protéger l'aiguille.
- Ne déplacez, ne tordez ou ne faites PAS tourner la seringue pendant l'injection.

Étape 8 – Fin de l'injection, retrait de la seringue



Retirez la seringue du point d'injection au même angle que pour l'insertion et retirez votre pouce du piston.

Chaque seringue préremplie est dotée d'un dispositif de sécurité, qui se rétracte et protège l'aiguille une fois le piston libéré. Si l'aiguille ne s'est pas rétractée, placez soigneusement la seringue usagée dans un conteneur pour objets tranchants afin d'éviter toute blessure.

Après l'injection, si un léger saignement se produit au point d'injection, compressez-le doucement avec un coton ou une compresse de gaze pendant quelques secondes. – Ne frottez PAS le point d'injection. Si nécessaire, recouvrez le point d'injection d'un pansement.

Étape 9 – Élimination de la seringue et du capuchon

Éliminez la seringue et le capuchon usagés dans un conteneur pour objets tranchants homologué.

Renseignez-vous auprès de votre professionnel de santé pour connaître les instructions relatives à l'élimination correcte d'un conteneur pour objets tranchants.

- Ne réutilisez PAS la seringue.
- NE remettez PAS le protège-aiguille en place.
- Ne jetez PAS le conteneur pour objets tranchants avec vos ordures ménagères.
- Ne recyclez pas votre conteneur pour objets tranchants usagé.
- Toujours garder le conteneur pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.



Notice : Information du patient

Hulio 40 mg, solution injectable en stylo prérempli adalimumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une carte de surveillance qui comporte des informations importantes relatives à la sécurité que vous devez connaître avant que l'on vous administre Hulio et pendant le traitement. Conservez cette carte de surveillance en permanence avec vous et pendant 4 mois après votre dernière injection d'Hulio.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre 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 à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable éventuel qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Contenu de cette notice

1. Qu'est-ce qu'Hulio et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Hulio
3. Comment utiliser Hulio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hulio
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi

1. Qu'est-ce qu'Hulio et dans quels cas est-il utilisé

La substance active contenue dans Hulio est l'adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (défense) de l'organisme.

Hulio est destiné au traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde ;
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ;
- arthrite liée à une enthésite ;
- spondylarthrite ankylosante ;
- spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante ;
- rhumatisme psoriasique ;
- psoriasis ;
- hidrosadénite suppurée ;
- maladie de Crohn ;
- rectocolite hémorragique ;
- uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant.

La substance active dans Hulio, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à une cible spécifique dans l'organisme.

La cible de l'adalimumab est une autre protéine appelée facteur de nécrose tumorale (TNF α) qui est impliquée dans le système immunitaire (défense) et est présente à des taux augmentés dans les maladies inflammatoires mentionnées ci-dessus. En se liant au TNF α , Hulio diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Hulio 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, Hulio vous sera prescrit pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Hulio peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Hulio ralentit les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Hulio est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Hulio 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 des articulations qui se développent généralement pendant l'enfance.

Hulio 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 vous prescrire d'autres traitements de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas suffisamment bien, on vous prescrira Hulio pour traiter votre arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou votre arthrite liée à l'enthésite.

Spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Hulio est utilisé pour traiter la spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante chez l'adulte. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante ou une spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, vous pourrez recevoir Hulio pour réduire les signes et symptômes de la maladie.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations associée au psoriasis.

Hulio est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Il a été montré qu'Hulio ralentit les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie inflammatoire de la peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux. On pense que le psoriasis est causé par un dérèglement du système immunitaire de l'organisme qui entraîne une augmentation de la production de cellules cutanées.

Hulio est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Hulio est également utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans pour lesquels les traitements appliqués sur la peau et le traitement par lumière ultraviolette n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

Hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent

L'hidrosadénite suppurée (également appelée maladie de Verneuil) est une maladie inflammatoire chronique de la peau souvent douloureuse. Les symptômes peuvent inclure des nodules sensibles (bosses) et des abcès (furuncles) avec éventuellement écoulement de pus. Elle touche le plus souvent des zones spécifiques de la peau, telles que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aîne et les fesses. Des cicatrices en relief peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Hulio est utilisé pour traiter l'hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Hulio peut réduire le nombre de nodules et d'abcès que vous avez, et la douleur souvent associée à la maladie. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si ces traitements ne sont pas assez efficaces, le médicament Hulio vous sera administré.

Maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif.

Hulio est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas assez bien à ces traitements, Hulio vous sera prescrit afin d'atténuer les signes et symptômes de la maladie de Crohn.

Rectocolite hémorragique chez l'adulte et l'enfant

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire de l'intestin.

Hulio est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique chez les adultes et les enfants âgés de 6 à 17 ans. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, vous pourrez recevoir Hulio pour réduire les signes et symptômes de la maladie.

Uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire qui touche certaines parties de l'œil. Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Hulio agit en réduisant cette inflammation.

Hulio est utilisé pour traiter :

- les adultes atteints d'uvéite non infectieuse présentant une inflammation de la partie arrière de l'œil ;
- les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Hulio

Ne prenez jamais Hulio

- Si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- Si vous avez une infection sévère, y compris une tuberculose 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 sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu par le passé ou avez actuellement des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Hulio.

Réaction allergique

Si vous présentez des réactions allergiques avec des symptômes tels qu'une oppression thoracique, des sibilances, des sensations vertigineuses, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Hulio et contactez votre médecin immédiatement car, dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

Infections

- Si vous avez une infection, y compris une infection de longue durée ou une infection sur une partie du corps (par exemple, ulcère de jambe), consultez votre médecin avant de commencer Hulio. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Hulio. 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 inhabituelles et septicémie (empoisonnement du sang). Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer votre vie. 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 recommander l'arrêt temporaire du traitement par Hulio.

Tuberculose (TB)

- Comme des cas de tuberculose ont été signalés chez des patients traités par adalimumab, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter le traitement par Hulio. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et des examens de dépistage (par exemple, radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur votre carte de surveillance. Il est très important de dire à votre médecin si vous avez déjà contracté la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez reçu un traitement préventif de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

Voyages/infection récidivante

- Avertissez votre médecin si vous habitez ou voyagez dans des régions où les infections fongiques comme l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose ou la blastomycose sont courantes.
- Avertissez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.

Virus de l'hépatite B

- Avertissez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une infection VHB active ou si vous pensez que vous risquez de contracter le VHB. Votre médecin

devra effectuer un dépistage du VHB. L'adalimumab peut entraîner une réactivation du VHB chez les patients porteurs de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection VHB peut être extrêmement grave.

Âge supérieur à 65 ans

- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensible aux infections pendant le traitement par Hulio. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traité par Hulio. Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

Intervention chirurgicale ou soins dentaires

- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Hulio. Votre médecin peut recommander l'arrêt temporaire du traitement par Hulio.

Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une maladie démyélinisante (c'est-à-dire une maladie qui touche la couche isolante autour des nerfs), telle que la sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous devez recevoir ou continuer de recevoir Hulio. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes tels que des changements de votre vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes, ou un engourdissement ou des fourmillements dans une partie de votre corps.

Vaccin

- Certains vaccins contiennent des formes vivantes, mais affaiblies de bactéries ou de virus pouvant être à l'origine d'infections. Ils ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Hulio.
- Consultez votre médecin avant toute vaccination.
- Il est recommandé, dans la mesure du possible, que tous les enfants bénéficient de l'ensemble des vaccins prévus à leur âge avant de commencer à prendre le traitement par Hulio.
- Si vous avez reçu Hulio 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 bébé et aux autres professionnels de santé que vous avez été traitée par Hulio pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

Insuffisance cardiaque

- Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Hulio, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. 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.

Fièvre, hématome, saignement, aspect pâle

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui luttent contre les infections ou les aident à arrêter les saignements. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, si vous avez des contusions ou saignez très facilement, si vous présentez

une pâleur, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.

Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de cancers chez des enfants et des adultes traités par l'adalimumab ou par d'autres anti-TNF α . Les sujets atteints d'une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique) et une leucémie (cancers qui touchent les cellules sanguines et la moelle osseuse). Si vous prenez Hulio, 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 certains patients prenant de l'adalimumab. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Hulio.
- De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant de l'adalimumab. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement, ou si des taches ou des lésions existantes changent d'aspect, parlez-en à votre médecin.
- Des cas de cancers, autres que des lymphomes, ont été signalés chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire spécifique appelée bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF α . Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin pour déterminer si un traitement par un anti-TNF α est adapté pour vous.

Maladie auto-immune

Dans de rares cas, le traitement par adalimumab peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant inexplicé, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

Enfants et adolescents

- Ne donnez pas Hulio aux enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou d'uvéite chronique non infectieuse avant l'âge de 2 ans.
- Ne donnez pas Hulio aux enfants atteints d'une arthrite liée à l'enthésite et de la maladie de Crohn âgés de moins de 6 ans.
- Ne donnez pas Hulio aux enfants atteints de psoriasis en plaques avant l'âge de 4 ans.
- Ne donnez pas Hulio aux enfants atteints d'hydrosadénite suppurée avant l'âge de 12 ans.
- N'utilisez pas le stylo prérempli de 40 mg si d'autres doses que la dose de 40 mg sont recommandées.

Autres médicaments et Hulio

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vous ne devez pas prendre Hulio en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept. L'association d'Hulio et des substances anakinra ou abatacept 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. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

Hulio peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond anti-rhumatismaux (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticoïdes ou médicaments contre la douleur, y compris anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Grossesse et allaitement

- Vous devez envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après la dernière injection d'Hulio.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Hulio doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existe pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu de l'adalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu d'adalimumab pendant la grossesse.
- Hulio peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si vous avez reçu Hulio 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 de l'Hulio pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins. Pour plus d'informations concernant les vaccins, voir « Avertissements et précautions ».

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Hulio peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (vertige) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Hulio.

Hulio contient du sodium et du sorbitol

Chaque stylo prérempli d'Hulio contient 38,2 mg de sorbitol. Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé que vous (ou votre enfant) présentez une intolérance à certains sucres ou si une intolérance héréditaire au fructose (un trouble génétique rare qui empêche l'organisme de métaboliser le fructose) vous a été diagnostiquée, parlez-en à votre médecin avant de prendre ou de recevoir (ou d'administrer à votre enfant) ce médicament.

En outre, ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par stylo prérempli, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Hulio

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. Votre médecin pourra prescrire un autre dosage d'Hulio si vous avez besoin d'une dose différente.

Adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La posologie habituelle chez l'adulte atteint de l'une de ces maladies est une dose unique de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Hulio. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Hulio peut être donné seul.

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Hulio, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant entre 10 kg et 30 kg :

La posologie recommandée d'Hulio est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :

La posologie recommandée d'Hulio est de 40 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents atteints d'arthrite liée à l'enthésite

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant entre 15 kg et 30 kg :

La posologie recommandée d'Hulio est de 20 mg une semaine sur deux.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :

La posologie recommandée d'Hulio est de 40 mg une semaine sur deux.

Adultes atteints de psoriasis

La posologie habituelle chez l'adulte atteint de psoriasis est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Hulio pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin. Si cette posologie n'est pas assez efficace, votre médecin pourra l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants ou adolescents atteints de psoriasis en plaques

Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant entre 15 kg et 30 kg :

La posologie recommandée d'Hulio est la suivante : 20 mg, suivis de 20 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :

La posologie recommandée d'Hulio est la suivante : 40 mg, suivis de 40 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines.

Adultes atteints d'hidrosadénite suppurée

La posologie habituelle dans l'hidrosadénite suppurée est une dose initiale de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg deux semaines après (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour). Après deux semaines supplémentaires, le traitement doit être poursuivi à raison d'une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines, suivant la prescription de votre médecin.

Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Adolescents atteints d'hidrosadénite suppurée à partir de 12 ans et pesant au moins 30 kg

La posologie recommandée d'Hulio est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine suivante. Si cette posologie n'est pas assez efficace, le médecin de votre enfant pourra l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Il est recommandé que votre enfant lave quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

Adultes atteints de la maladie de Crohn

Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est initialement de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) suivis deux semaines plus tard de 40 mg une semaine sur deux. S'il est nécessaire d'obtenir un effet plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (sous forme de quatre injections de 40 mg le même jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg le même jour), puis de 40 mg une semaine sur deux. Si cette posologie n'est pas assez efficace, votre médecin pourra l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants ou adolescents atteints de la maladie de Crohn

Enfants ou adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg :

La posologie initiale habituelle est de 40 mg, suivis de 20 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. Si cette posologie n'est pas assez efficace, votre médecin pourra l'augmenter à 20 mg toutes les semaines.

Enfants ou adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant 40 kg et plus :

La posologie initiale habituelle est de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivis 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 (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines. Si cette posologie n'est pas assez efficace, votre médecin pourra l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Les patients nécessitant une dose inférieure à 40 mg doivent utiliser la solution injectable de 20 mg en seringue pré-remplie ou le flacon de 40 mg d'Hulio.

Adultes atteints de rectocolite hémorragique

La posologie initiale habituelle d'Hulio chez l'adulte atteint de rectocolite hémorragique est de 160 mg (administrés sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs) suivis de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg le même jour) deux semaines plus tard, puis de 40 mg une semaine sur deux. Si cette posologie n'est pas assez efficace, votre médecin pourra l'augmenter à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents atteints de rectocolite hémorragique

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg

La dose initiale habituelle d'Hulio est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg (administrés en une seule injection de 40 mg) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 40 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus

La dose initiale habituelle d'Hulio est de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.

Les patients qui atteignent l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 80 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

Adultes atteints d'uvéite non infectieuse de la partie arrière de l'œil

La posologie habituelle d'Hulio chez l'adulte atteint d'uvéite non infectieuse est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections sur un jour), suivie de 40 mg administrés une semaine sur deux en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Hulio pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Dans l'uvéite non infectieuse, l'administration de corticoïdes ou d'autres immunomodulateurs peut être poursuivie au cours du traitement par Hulio. Hulio peut aussi être administré seul.

Enfants et adolescents atteints d'uvéite chronique non infectieuse

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant moins de 30 kg :

La dose habituelle d'Hulio est de 20 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin de votre enfant peut également lui prescrire une dose initiale de 40 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle recommandée.

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant 30 kg et plus :

La dose habituelle d'Hulio est de 40 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Le médecin de votre enfant peut également lui prescrire une dose initiale de 80 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle recommandée.

Pour les patients auxquels une dose inférieure à 40 mg est prescrite, il convient d'utiliser Hulio 20 mg solution injectable en seringue pré-remplie ou Hulio 40 mg/0,8 mL solution injectable en flacon (disponible en pharmacie).

Mode et voie d'administration

Hulio est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

Des instructions détaillées sur comment s'injecter Hulio sont fournies dans le Mode d'emploi.

Si vous avez utilisé plus d'Hulio que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement injecté Hulio plus fréquemment que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien et expliquez-lui que vous avez reçu une dose trop importante. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Hulio

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Hulio dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'avez pas oublié une dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Hulio

La décision d'arrêter d'utiliser Hulio doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, celui-ci 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 graves et nécessiter un traitement médical urgent.

Les effets indésirables peuvent survenir jusqu'à quatre mois, voire plus, après la dernière injection d'Hulio.

Consultez de toute urgence un médecin si vous présentez l'un des signes suivants de réaction allergique ou d'insuffisance cardiaque :

- éruption cutanée sévère, urticaire ;
- gonflement du visage, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement au cours de l'activité physique ou en position allongée ou gonflement des pieds ;
- pâleur, sensation vertigineuse, fièvre persistante, ecchymoses ou saignements faciles.

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez l'un des effets suivants :

- signes et symptômes d'infection tels que fièvre, malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant, sensation de faiblesse ou de fatigue, ou toux ;
- symptômes de problèmes nerveux tels que fourmillements, engourdissement, vision double ou faiblesse des bras ou des jambes ;
- signes de cancer de la peau tels que « bouton » ou plaie ouverte qui ne cicatrise pas ;
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les signes et symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec l'adalimumab :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections de l'appareil respiratoire (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- résultats sanguins anormaux ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- éruption cutanée ;
- douleurs osseuses et musculaires.

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;

- infections urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques légères (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 ou gonflement de l'œil/de la paupière ;
- vertige (sensations vertigineuses) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- rougeur de la peau ;
- hématome (accumulation de sang en dehors des vaisseaux sanguins) ;
- toux ;
- asthme ;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- indigestion, ballonnements, brûlures d'estomac ;
- acidité/reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse oculaire et buccale) ;
- ecchymoses ;
- démangeaisons ;
- démangeaisons, inflammation cutanée (y compris eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis (peau rouge, croûteuse) ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (gonflement) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes ;
- cicatrisation lente des plaies.

Peu fréquent (pouvant toucher 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) ;
- mélanome ;
- lymphome (cancer affectant le système lymphatique) ;
- troubles immunitaires qui peuvent toucher les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent sous forme d'affection nommée sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;

- tremblements (frissons) ;
- neuropathie (lésion nerveuse) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- battements de cœur irréguliers ;
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- excès de liquide autour du poumon ;
- inflammation du pancréas ;
- difficulté à avaler ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose hépatique (accumulation de graisse dans les cellules du foie) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes) ;
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques (tels qu'inflammation du nerf optique et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps) ;
- crise cardiaque (arrêt de la fonction de pompage du cœur) ;
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons) ;
- perforation intestinale (perforation/déchirure de l'intestin) ;
- hépatite (inflammation du foie) ;
- 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 ;
- œdème du visage (gonflement du visage) avec réactions allergiques ;
- rash cutané inflammatoire ;
- syndrome de type lupus ;
- angioedème (gonflement localisé de la peau) ;
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaison).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- lymphome à cellules T hépatosplénique (cancer hématologique rare) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpèsvirus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau ;
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une éruption cutanée avec faiblesse musculaire ;
- prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable éventuel qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hulio

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/le blister/la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), un stylo prérempli d'Hulio peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximale de 8 semaines, 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 8 semaines 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 ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hulio

- La substance active est l'adalimumab.
- Les autres composants sont : glutamate monosodique, sorbitol, méthionine, polysorbate 80, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 – « Hulio contient du sodium et du sorbitol »).

Comment se présente Hulio et contenu de l'emballage extérieur

Hulio 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 claire ou légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre pâle.

Le stylo prérempli d'Hulio est en plastique. Il est muni d'un bouchon et d'une aiguille avec protège-aiguille. Chaque boîte contient 1, 2, 4 ou 6 stylos préremplis avec respectivement 2, 2, 4 ou 6 tampons d'alcool. Chaque boîte contient 1, 2, 4 ou 6 stylos préremplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Hulio est également disponible sous forme de flacon pour usage pédiatrique ou de seringue préremplie.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlande
D13 R20R

Fabricant

McDermott laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
Dublin 17
Irlande

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Mode d'emploi

Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin, votre infirmier ou un autre professionnel de santé vous montrera d'abord comment injecter le contenu du stylo prérempli d'Hulio. Si vous ne comprenez pas quelque chose, n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin ou à votre infirmier.

Ne faites pas l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'administration d'Hulio. Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, membre de votre famille ou soignant.

Chaque stylo prérempli est destiné à un usage unique et contient une dose de 40 mg d'adalimumab.

Ne mélangez pas la solution Hulio avec un autre médicament, quel qu'il soit.

Pour vous rappeler facilement quel(s) jour(s) de la semaine procéder aux injections d'Hulio, vous pouvez le noter sur un calendrier ou sur un agenda.

Avant de commencer

Installez-vous dans un endroit calme, avec une surface de travail bien éclairée, propre et plane, et rassemblez tout le matériel dont vous avez besoin pour effectuer ou recevoir l'injection.

Matériel nécessaire :

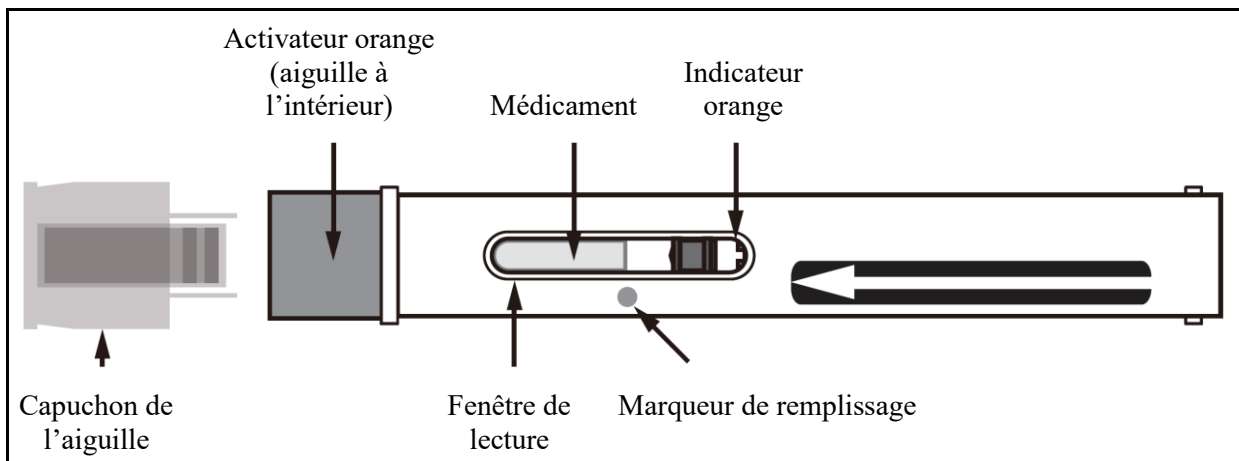
- 1 stylo prérempli
- 1 tampon d'alcool (non fourni dans le pack Hulio)
- 1 conteneur pour objets tranchants (non fourni dans le pack Hulio)
- 1 compresse de gaze ou 1 coton (non fournis dans le pack Hulio)

Si vous ne disposez pas du matériel nécessaire, adressez-vous à votre infirmier ou à votre pharmacien.

Préparation du stylo prérempli

Les stylos préremplis doivent être conservés au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

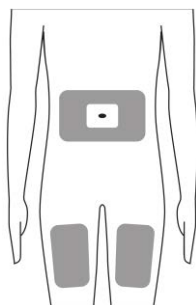
- Sortez un stylo du réfrigérateur au moins 30 minutes avant de l'utiliser afin que le contenu revienne à température ambiante.
 - N'utilisez PAS d'autres sources de chaleur telles qu'un four à micro-ondes ou de l'eau chaude pour réchauffer le stylo.
 - Une fois que le stylo a atteint la température ambiante, NE le replacez PAS au réfrigérateur.
- Vérifiez la date de péremption figurant sur le stylo.
 - N'utilisez PAS le stylo si la date de péremption est dépassée.
- Vérifiez la fenêtre de lecture pour vous assurer que le médicament se trouve au niveau ou près du repère de remplissage (vous devez secouer délicatement le stylo pour vérifier), et que le liquide est clair, incolore et sans particules.
 - N'utilisez PAS le stylo si le volume du médicament n'est pas proche du repère de remplissage.
 - N'utilisez PAS le stylo si la solution est trouble, jaunie ou si elle contient des particules.



Étapes d'injection

Chaque fois que vous injectez le contenu du stylo prérempli d'Hulio, suivez les étapes ci-dessous :

Étape 1 – Choix et préparation du point d'injection



Abdomen ou cuisses

Le stylo prérempli d'Hulio est destiné à une injection sous-cutanée. Son contenu doit être injecté dans la cuisse ou dans l'abdomen.

Vous devez effectuer une rotation des points d'injection et en changer à chaque fois, en vous plaçant à au moins 3 cm du point précédent.

Si vous choisissez l'abdomen, vous devez vous placer à au moins 5 cm du nombril.

- N'injectez PAS le produit à un endroit où la peau est rouge, indurée, contusionnée ou sensible.
- N'injectez PAS le produit dans une zone présentant des cicatrices ou des vergetures.
- Si vous souffrez de psoriasis, n'injectez PAS le produit à un endroit où la peau présente des lésions ou des plaques en relief, épaisses, rouges ou squameuses.
- N'injectez PAS le produit à travers les vêtements. Retroussez les vêtements susceptibles de recouvrir le point d'injection.

Étape 2 – Lavage des mains

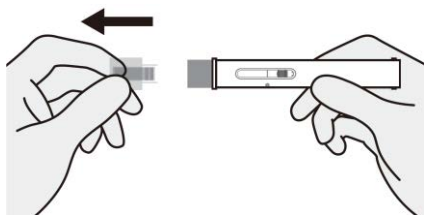
Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

Étape 3 – Préparation du point d'injection

Nettoyez la peau au niveau du point d'injection avec un tampon d'alcool.

- Laissez-la sécher, ne la séchez pas au sèche-cheveux.
- Ne touchez PLUS cet endroit avant l'injection.

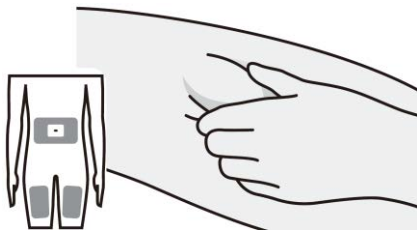
Étape 4 – Ouverture du stylo



Retirez le protège-aiguille du stylo. Quelques gouttes de liquide peuvent s'écouler de l'aiguille, ceci est normal. Il est également normal que des bulles d'air se forment.

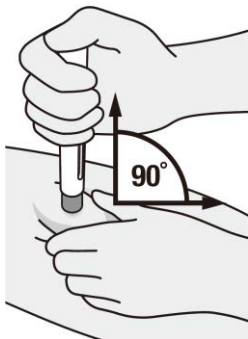
- Ne retirez PAS le protège-aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.
- Retirez directement le protège-aiguille du stylo, ne le faites PAS tourner.
- Ne remplacez PAS le capuchon ou ne touchez PAS l'aiguille avec vos doigts, et ne laissez PAS l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit.
- Ne touchez PAS l'activateur orange avec vos doigts (au point de sortie de l'aiguille).
- N'utilisez PAS le stylo s'il est tombé sur une surface dure. Les composants à l'intérieur du stylo peuvent être cassés.
- N'utilisez PAS le stylo si le protège-aiguille est manquant ou s'il n'est pas correctement fixé.

Étape 5 – Pincement et maintien du point d'injection



Pincez doucement le point d'injection pour surélever la zone, et maintenez-la fermement.

Étape 6 – Mise en place du stylo



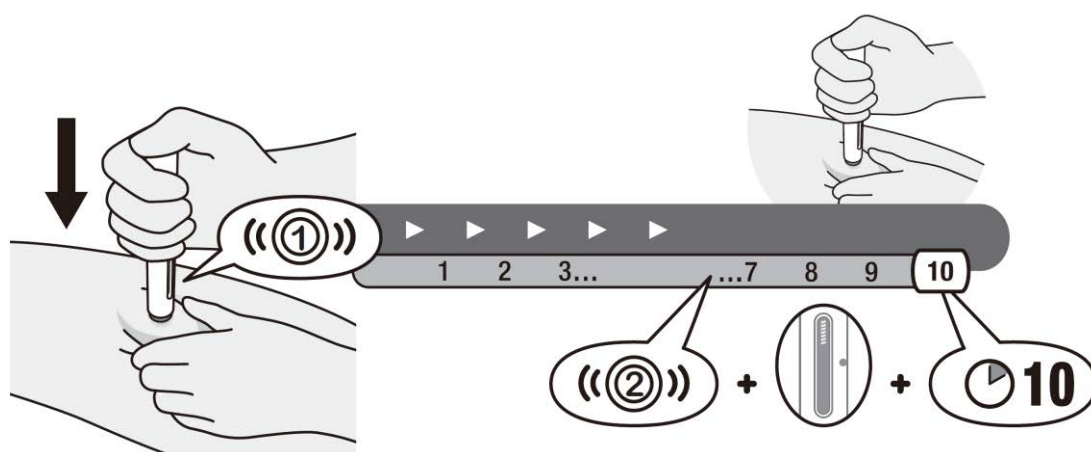
Placez l'extrémité de l'activateur orange du stylo sur le point d'injection.

Maintenez le stylo à un angle de 90° par rapport au point d'injection, en veillant à ce que la fenêtre de lecture reste bien visible.

Veillez à placer le stylo de façon à ce que vos doigts ne se trouvent pas sous l'aiguille lors du maintien du point d'injection.

Étape 7 – Début de l'injection

Étape 8 – Maintien pendant le 2^e « CLIC » et pendant 10 secondes



Étape 7

Appuyez fermement le stylo contre le point d'injection pour enclencher l'activateur orange et commencer l'injection.

Continuez à le maintenir dans la même position après le 1^{er} « CLIC ». Ce 1^{er} « CLIC » marque le début de l'injection.

Dans la fenêtre de lecture, l'indicateur orange avance et indique la progression de l'injection.

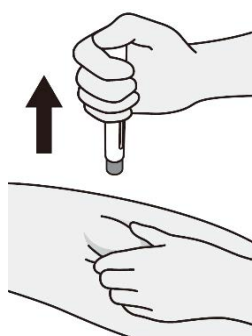
- Ne déplacez, ne tordez ou ne faites PAS tourner le stylo pendant l'injection.

Étape 8

Continuez à maintenir le stylo contre le point d'injection jusqu'à ce que l'un ou l'ensemble des événements suivants se produisent :

- Un 2^e « CLIC » se produit ;
- 10 secondes se sont écoulées ;
- l'indicateur orange s'est arrêté et a complètement bloqué la fenêtre de lecture.

Étape 9 – Fin de l'injection, retrait du stylo



Retirez le stylo du point d'injection.

Après l'injection, si un léger saignement se produit au point d'injection, comprimez-le doucement avec un coton ou une compresse de gaze pendant quelques secondes. – Ne frottez PAS le point d'injection. Si nécessaire, recouvrez le point d'injection d'un pansement.

Étape 10 – Élimination du stylo et du capuchon

Éliminez le stylo et le capuchon usagés dans un conteneur pour objets tranchants homologué.

Renseignez-vous auprès de votre professionnel de santé pour connaître les instructions relatives à l'élimination correcte d'un conteneur pour objets tranchants.

- Ne réutilisez PAS le stylo.
- Ne remettez PAS le protège-aiguille en place.
- Ne jetez PAS le conteneur pour objets tranchants avec vos ordures ménagères.
- Ne recyclez pas votre conteneur pour objets tranchants usagé.
- Toujours garder le conteneur pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

