

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amsparity 20 mg, solution injectable en seringue préremplie

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque seringue préremplie unidose 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.

Excipients à effet notoire :

Amsparity 20 mg, solution injectable contient 0,08 mg de polysorbate 80 par seringue préremplie unidose de 0,4 ml, équivalent à 0,2 mg/ml de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable. (injection)

Solution limpide, incolore à brun très clair.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Arthrite juvénile idiopathique

*Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

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

*Arthrite liée à l'enthésite*

Amsparity 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 pédiatrique

Amsparity 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 pédiatrique

Amsparity 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 pédiatrique

Amsparity est indiqué dans le traitement de l'uvéite pédiatrique antérieure chronique non infectieuse chez les patients 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 Amsparity doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Amsparity est indiqué. Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Amsparity (voir rubrique 4.4). Une carte de rappel patient sera remise aux patients traités par Amsparity.

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

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

**Tableau 1.**

#### **Posologie d'Amsparity chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

<b>Poids du patient</b>	<b>Schéma posologique</b>
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 de l'adalimumab chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

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

### Arthrite liée à l'enthésite

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

**Tableau 2.**

#### **Posologie d'Amsparity 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 présentations d'Amsparity peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

### *Psoriasis en plaques pédiatrique*

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

**Tableau 3.**

#### **Posologie d'Amsparity chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques**

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

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

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

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

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

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

### *Maladie de Crohn pédiatrique*

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

**Tableau 4.**  
**Posologie d’Amsparity 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"> <li>• 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2</li> </ul> <p>S’il est nécessaire d’obtenir une réponse plus rapide au traitement, et sachant que le risque d’événements indésirables peut être plus important avec une dose d’induction plus élevée, la posologie suivante peut être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2</li> </ul>	20 mg toutes les deux semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2</li> </ul> <p>S’il est nécessaire d’obtenir une réponse plus rapide au traitement, et sachant que le risque d’événements indésirables peut être plus important avec une dose d’induction plus élevée, la posologie suivante peut être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2</li> </ul>	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 toutes les semaines
- ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines

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

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

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

#### *Uvéite pédiatrique*

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

Dans l’uvéite pédiatrique, aucun essai clinique n’a été conduit avec l’adalimumab sans traitement concomitant par le méthotrexate.

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

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

Lors de l’instauration du traitement par Amsparity, une dose de charge de 40 mg pour les patients ayant un poids < 30 kg ou de 80 mg pour ceux ayant un poids ≥ 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'Amsparity chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 5.2).

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

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

D'autres dosages et/ou présentations d'Amsparity 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

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

D'autres dosages et présentations d'Amsparity sont disponibles.

### **4.3 Contre-indications**

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

Tuberculose active ou autres infections sévères telles que septicémie 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 et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Infections

Les patients recevant des antagonistes du TNF sont plus prédisposés aux infections graves. Une fonction pulmonaire altérée peut augmenter le risque de développer des infections. Les patients doivent donc être surveillés étroitement afin de dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par Amsparity. 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 Amsparity ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections actives, y compris les infections chroniques ou localisées, tant que les infections 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, telles que histoplasmose, coccidioidomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Amsparity doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement (voir *Autres infections opportunistes*).

Les patients qui développent une nouvelle infection au cours du traitement par Amsparity, doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué.

Lorsqu'un patient développe une nouvelle infection grave ou une septicémie, l'administration d'Amsparity 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 Amsparity chez des patients ayant des antécédents d'infection récidivante ou des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosupresseurs.

#### *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 listérose, légionellose et pneumocystose ont été rapportées chez des patients traités par 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 l'adalimumab. Des cas de tuberculoses pulmonaire et extra-pulmonaire (c'est-à-dire disséminée) ont été rapportés.

Avant l'instauration du traitement par Amsparity, 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 immunosupresseur 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 rappel patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut donner des résultats faux-négatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.

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

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

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

#### *Autres infections opportunistes*

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

Chez les patients qui présentent des signes et symptômes tels que fièvre, malaise, perte de poids, sueurs, toux, dyspnée et/ou infiltrats pulmonaires ou une autre maladie systémique grave avec ou sans choc concomitant, une infection fongique invasive doit être suspectée ; dans ce cas, il convient d'arrêter immédiatement l'administration d'Amsparity. 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'initiation d'un traitement par Amsparity. 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 Amsparity, 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 associé à antagoniste du TNF pour prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, Amsparity doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement de support approprié doivent être initiés.

#### Événements neurologiques

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

#### Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves associées à l'adalimumab ont rarement été rapportées et des réactions allergiques non graves associées à l'adalimumab ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant l'anaphylaxie, 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'Amsparity doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

### Immunosuppression

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

### Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Dans la partie contrôlée des essais cliniques avec des antagonistes du TNF, il a été observé plus de cas de tumeurs malignes, y compris des lymphomes, chez les patients traités par un antagoniste du 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 un antagoniste du TNF. De plus, il existe un contexte de risque accru de lymphome et de leucémie chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ancienne, et avec une activité inflammatoire importante, 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 tumeurs malignes chez les patients traités par un antagoniste du 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 antagonistes du TNF (initiation du traitement à ou 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 tumeurs malignes rares généralement associés à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes ne peut être exclu chez l'enfant et l'adolescent traités par des antagonistes du 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 adalimumab. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution pathologique 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 azathioprine ou par 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 Amsparity 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 adalimumab est poursuivi après le développement d'une tumeur maligne. En conséquence, une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par adalimumab (voir rubrique 4.8).

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

Dans une étude clinique prospective évaluant l'emploi d'un autre antagoniste du TNF, l'infliximab, chez des patients atteints 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

antagoniste du TNF chez des patients atteints 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 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 antagonistes du TNF. Des événements indésirables du système hématologique comprenant des cytopénies médicalement significatives (par exemple : thrombocytopénie, leucopénie) ont été observés avec l'adalimumab. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils développent des signes ou des symptômes suggérant des dyscrasies sanguines (par exemple : fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur) sous Amsparity. L'arrêt du traitement par Amsparity devra être envisagé chez les patients ayant des anomalies hématologiques significatives confirmées.

#### Vaccinations

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

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

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

#### Insuffisance cardiaque congestive

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

## Administration simultanée de traitements de fond (DMARDs) biologiques ou antagonistes du TNF

Des infections graves ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre antagoniste du TNF, l'étanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'étanercept seul. En raison de la nature des événements 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 antagonistes du 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 DMARDs (par exemple, anakinra et abatacept) ou avec d'autres antagonistes du 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 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 Amsparity nécessitant une intervention chirurgicale doit être attentivement surveillé afin de dépister des infections et des actions appropriées doivent être entreprises. L'expérience concernant la tolérance de l'adalimumab chez les patients opérés pour arthroplastie est limitée.

## Occlusion du grêle

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

## Sujets âgés

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

## Population pédiatrique

Voir vaccinations ci-dessus.

## Excipients à effet notoire

### *Polysorbate*

Ce médicament contient du polysorbate 80. Amsparity 20 mg, solution injectable contient 0,08 mg de polysorbate 80 par seringue préremplie unidose de 0,4 ml, équivalant à 0,2 mg/ml de polysorbate 80. Le polysorbate 80 peut provoquer des réactions d'hypersensibilité.

### *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 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'Amsparity et d'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond (DMARDs) biologiques et antagonistes du TNF »).

L'association d'Amsparity et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond (DMARDs) biologiques et antagoniste du TNF »).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer

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

##### 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 adalimumab au moins pendant le premier trimestre et 120 femmes présentant une PR ou une MC non traitées par 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 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 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 adalimumab et les femmes non traitées 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 aucune mortinatalité ou tumeur maligne n'a été rapportée. 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'une embryotoxicité 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 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 pendant 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 équivalant 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, Amsparity 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'Amsparity (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) et des patients atteints de spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis, d'hidrosadénite suppurée et d'uvéite. Les études pivots contrôlées portaient sur 6 089 patients ayant reçu l'adalimumab et 3 801 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements 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 septicémie, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations du VHB et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation de l'adalimumab.

Des réactions hématologiques, neurologiques et auto-immunes sévères ont également été rapportées. Ceci comprend de rares cas de pancytopenie, d'anémie médullaire, des événements de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'affections liées 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 tabulée des effets indésirables

La liste suivante des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation et est présentée par classe de systèmes d'organes 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**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Infections et infestations*	Très fréquent	Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique virale)
	Fréquent	Infections systémiques (y compris septicémie, 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 simplex, 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 infections à <i>Mycobacterium avium complex</i> ), infections bactériennes, infections oculaires, diverticulite <sup>1</sup>

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)*	Fréquent	Cancer de la peau à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome malpighien spinocellulaire), tumeur bénigne
	Peu fréquent	Lymphome**, tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde), mélanome**
	Rare	Leucémie <sup>1</sup>
	Fréquence indéterminée	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T <sup>1</sup> , carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) <sup>1</sup> , 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	Pancytopenie
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité, allergies (y compris allergie saisonnière)
	Peu fréquent	Sarcoïdose <sup>1</sup> , vascularite
	Rare	Anaphylaxie <sup>1</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Lipides augmentés
	Fréquent	Hypokaliémie, acide urique augmenté, sodium sanguin anormal, 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 cérébrovasculaire <sup>1</sup> , tremblements, neuropathie

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
	Rare	Sclérose en plaques, affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré) <sup>1</sup>
Affections oculaires	Fréquent	Troubles visuels, conjonctivite, blépharite, gonflement des yeux
	Peu fréquent	Diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges
	Peu fréquent	Surdité, acouphènes
Affections cardiaques*	Fréquent	Tachycardie
	Peu fréquent	Infarctus du myocarde <sup>1</sup> , arythmie, insuffisance cardiaque congestive
	Rare	Arrêt cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, bouffées de chaleur, hématomes
	Peu fréquent	Anévrysme de l'aorte, occlusion vasculaire, thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*	Fréquent	Asthme, dyspnée, toux
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire <sup>1</sup> , pneumopathie interstitielle diffuse, broncho-pneumopathie chronique obstructive, pneumopathie, épanchement pleural <sup>1</sup>
	Rare	Fibrose pulmonaire <sup>1</sup>
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 <sup>1</sup>
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiasis biliaire, stéatose hépatique, hyperbilirubinémie
	Rare	Hépatite, réactivation du virus de l'hépatite B <sup>1</sup> , hépatite auto-immune <sup>1</sup>

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
	Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique <sup>1</sup>
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) <sup>1</sup> , urticaire, ecchymoses (y compris purpura), dermatite (y compris eczéma), onychoclasie, hyperhidrose, alopécie <sup>1</sup> , prurit
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes, cicatrice
	Rare	Érythème polymorphe <sup>1</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> , angioédème <sup>1</sup> , vascularite cutanée <sup>1</sup> , réaction lichénoïde cutanée <sup>1</sup>
	Fréquence indéterminée	Aggravation des symptômes de dermatomyosite <sup>1</sup>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques
	Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique)
	Peu fréquent	Rhabdomolyse, lupus érythémateux disséminé
	Rare	Syndrome de type lupus <sup>1</sup>
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 <sup>1</sup>
	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), lactate déshydrogénase sanguine augmentée
	Fréquence indéterminée	Augmentation du poids <sup>2</sup>

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
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

<sup>1</sup> comprenant les données des notifications spontanées

<sup>2</sup> 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 adalimumab toutes les deux semaines correspond au profil de tolérance connu de l'adalimumab.

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### *Réactions au point d'injection*

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

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

Dans les études contrôlées et en ouvert avec l'adalimumab menées chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris des infections 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 exemple, histoplasmose disséminée ou histoplasmose extrapulmonaire, blastomycose, coccidioidomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente.

#### *Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs*

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patients-année lors des essais 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 patients-année lors des essais avec l'adalimumab chez les patients atteints de la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques représentant une exposition de 80,0 patients-année lors d'un essai avec l'adalimumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 60 patients

pédiatriques représentant une exposition de 58,4 patients-année lors d'une étude avec l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéite pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais pivots chez l'adulte avec l'adalimumab d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, d'hidrosadénite 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 patients-année parmi les 5 291 patients traités par adalimumab, a été observé *versus* un taux de 6,3 (3,4 – 11,8) pour 1 000 patients-année 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 patients-année parmi les patients traités par adalimumab et de 3,2 (1,3 – 7,6) pour 1 000 patients-année 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 patients-année parmi les patients traités par adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patients-année parmi 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 patients-année parmi les patients traités par adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patients-année parmi les patients du groupe contrôle.

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

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

Après la mise sur le marché, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par 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 du système nerveux central.

#### *Événements hépatobiliaires*

Dans les essais contrôlés de phase III chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de 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 adalimumab et chez 1,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans et les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés

de 6 à 17 ans, des élévarions d'ALAT  $\geq$  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 élévarions d'ALAT sont survenues dans le cadre d'une utilisation concomitante de méthotrexate. Aucune élévation d'ALAT  $\geq$  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 contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévarions d'ALAT  $\geq$  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 de phase III de l'adalimumab chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn qui a évalué l'efficacité et le profil de tolérance de deux schémas posologiques d'entretien en fonction du poids corporel après un traitement d'induction ajusté au poids corporel jusqu'à 52 semaines de traitement, des élévarions d'ALAT  $\geq$  3 x LSN sont survenues chez 2,6 % des patients (5/192), parmi lesquels 4 étaient traités en association avec des immunosuppresseurs à l'inclusion.

Dans les essais contrôlés de phase III dans le psoriasis en plaques avec une période de contrôle de 12 à 24 semaines, des élévarions d'ALAT  $\geq$  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'élévarions de l'ALAT  $\geq$  3 x LSN dans l'essai de phase III de l'adalimumab chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Dans les essais contrôlés de l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'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 adalimumab et les patients du groupe contrôle, des élévarions d'ALAT  $\geq$  3 x LSN sont survenues chez 2,4 % des patients traités par adalimumab et 2,4 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais, toutes indications confondues, les patients avec ALAT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévarions étaient transitoires et réversibles lors de la poursuite du traitement. Cependant, après la mise sur le marché, des insuffisances hépatiques ainsi que des affections hépatiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance hépatique, telles 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 d'événements indésirables tumoraux et liés à des 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 limitant la dose n'a été observée dans les essais cliniques. La plus forte dose évaluée était constituée de doses intraveineuses répétées de 10 mg/kg, ce qui représente environ 15 fois la dose recommandée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

Amsparity est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://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 IC50 de 0,1-0,2 nM).

#### Effets pharmacodynamiques

Après traitement par adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des réactifs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C (CRP) et vitesse de sédimentation des érythrocytes [VSE]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initiales. 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 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'hidrosadénite 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 $\alpha$  a été observée. Des études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont mis en évidence une cicatrisation de la muqueuse chez les patients traités par 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 la tolérance de l'adalimumab ont été évaluées 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 active modérée à sévère, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un 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 active modérée à sévère, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un DMARD 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 DMARD n'était autorisé.

L'étude III sur la PR a évalué 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, 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 active modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de DMARD 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 active modérée à sévère, 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 à la dose de 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate pour réduire les signes et symptômes et le taux de progression des dommages articulaires 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 d'évaluation principal des études I, II et III sur la PR et le critère d'évaluation secondaire de l'étude IV sur la PR étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24<sup>e</sup> ou la 26<sup>e</sup> semaine. Le critère d'évaluation 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 d'évaluation 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 d'évaluation 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 études 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*** sur la PR		Étude II*** sur la PR		Étude III*** sur la PR	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo /MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> 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 %

Réponse	Étude I*** sur la PR		Étude II*** sur la PR		Étude III*** sur la PR	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo /MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 207
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 %

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 40 mg d'adalimumab administré toutes les deux semaines

<sup>c</sup> 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, indices d'invalidité (HAQ) et valeurs de la CRP [mg/dl]) ont été améliorées à 24 ou 26 semaines par rapport au placebo. Dans l'étude III sur la PR, ces améliorations se sont maintenues tout au long des 52 semaines.

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude III sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez la plupart des patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 207 patients randomisés pour recevoir l'adalimumab 40 mg toutes les deux 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 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 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 de l'adalimumab et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et l'adalimumab seul à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 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 <sup>a</sup>	Valeur de p <sup>b</sup>	Valeur de p <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> 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.

Réponse	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Valeur de p <sup>a</sup>	Valeur de p <sup>b</sup>	Valeur de p <sup>c</sup>
---------	----------------	-----------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

- <sup>b</sup> 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.
- <sup>c</sup> 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 pour recevoir l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, 170 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 154 patients (90,6 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 127 patients (74,7 %) ont eu une réponse ACR 50 et 102 patients (60,0 %) ont eu une réponse ACR 70.

À la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association adalimumab/méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 (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 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 toutes les deux semaines 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 toutes les deux semaines 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.**  
**Modifications radiographiques moyennes sur 12 mois dans l'étude III sur la PR**

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

Score de pincement articulaire (JSN) <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3 ; 1,4)	0,002
---	-----	-----	-----------------	-------

<sup>a</sup> méthotrexate

<sup>b</sup> intervalle de confiance à 95 % des différences de variations des scores entre méthotrexate et adalimumab.

<sup>c</sup> d'après les analyses de rang

<sup>d</sup> 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 modification du score total de Sharp (voir tableau 10).

**Tableau 10.**

**Modifications radiographiques moyennes 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 <sup>a</sup>	Valeur de p <sup>b</sup>	Valeur de p <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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 (modification 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 à 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 modification 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'Evaluation de l'état de Santé (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal d'évaluation pré-spécifié à la 52<sup>e</sup> semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration de l'adalimumab ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre

l'examen initial et le 6<sup>e</sup> 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 de l'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 en double aveugle menées chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques chronique (atteinte de la surface corporelle  $\geq 10\%$ , avec un score PASI  $\geq 12$  ou  $\geq 10$ ) 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 en plaques chronique 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 toutes les deux semaines 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 toutes les deux semaines. 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 toutes les deux semaines 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 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 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 toutes les deux semaines (en commençant une semaine après la dose 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 à toutes les études de phase II et de phase III dans le psoriasis étaient éligibles pour entrer dans un essai d'extension en ouvert, dans lequel 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**

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

<sup>a</sup> Le pourcentage de patients atteignant une réponse PASI 75 a été calculé comme un taux ajusté en fonction du centre d'études

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab *versus* placebo

**Tableau 12.**

**Étude II sur le psoriasis (CHAMPION) — Résultats d'efficacité à 16 semaines**

	<b>Placebo N = 53 n (%)</b>	<b>MTX N = 110 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 108 n (%)</b>
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA : clair/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  adalimumab *vs.* placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumab *vs.* méthotrexate

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumab *vs.* placebo

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumab *vs.* méthotrexate

Dans l'étude I sur le psoriasis, 28 % des patients ayant présenté une réponse PASI 75 et randomisés à nouveau pour recevoir le placebo à la semaine 33 et 5 % de ceux poursuivant le traitement par adalimumab ( $p < 0,001$ ), ont présenté « une diminution de la réponse appropriée » (score PASI entre la semaine 33 et avant la semaine 52 se traduisant par une réponse < PASI 50 par rapport à l'inclusion, avec un minimum d'augmentation de 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33). Parmi les patients présentant une diminution de la réponse appropriée après la re-randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l'essai 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 de retraitement.

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 sur le psoriasis et ont poursuivi le traitement par adalimumab dans l'essai 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'étude 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 (de 40 mg toutes les deux semaines à 40 mg toutes les semaines) en raison d'une réponse PASI inférieure à 50 %, 26,4 % (92/349) et 37,8 % (132/349) des patients ont atteint une réponse PASI 75 à la semaine 12 et à la semaine 24, respectivement.

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

L'étude IV dans le psoriasis a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab *versus* placebo chez 217 patients adultes atteints de psoriasis unguéal modéré à sévère. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab, suivie par 40 mg toutes les deux semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou un placebo pendant 26 semaines suivi d'un traitement par adalimumab en ouvert pendant 26 semaines supplémentaires. L'évaluation du psoriasis unguéal a été faite sur la base de l'indice modifié de sévérité du psoriasis unguéal (mNAPSI, *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), de l'évaluation globale par le médecin de la sévérité du psoriasis des ongles des mains (PGA-F, *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 (atteinte de la surface corporelle  $\geq 10\%$  [60 % des patients] et  $< 10\%$  et  $\geq 5\%$  [40 % des patients]).

**Tableau 13.****Étude IV sur le psoriasis — Résultats d'efficacité à 16, 26 et 52 semaines**

Critères	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
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F clair/minimal et ≥ 2-grade d'amélioration (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Pourcentage de variation du NAPSI des ongles des mains total (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab *vs.* placebo

Les patients traités par adalimumab ont montré des améliorations statistiquement significatives du DLQI à la semaine 26 par rapport au 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 modérée à sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn [*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)]  $\geq 220$  et  $\leq 450$ ) dans des études randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre 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 antagoniste du TNF ont été randomisés vers l'un des quatre groupes de traitement; 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 pas conséquemment 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, 40 mg chaque semaine ou un placebo pour une durée totale de 56 semaines. Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI  $\geq 70$ ) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément de ceux n'ayant pas présenté de réponse clinique à la semaine 4. La diminution progressive des corticoïdes était autorisée après la semaine 8.

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

**Tableau 14.**

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

	<b>Étude I sur la MC : patients naïfs d'infliximab</b>			<b>Étude II sur la MC : patients précédemment traités par l'infliximab</b>	
	<b>Placebo N = 74</b>	<b>Adalimumab 80/40 mg N = 75</b>	<b>Adalimumab 160/80 mg N = 76</b>	<b>Placebo N = 166</b>	<b>Adalimumab 160/80 mg N = 159</b>
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 *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 par antagoniste 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 à un antagoniste 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)**

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

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

\*\*  $p < 0,02$  pour l'adalimumab *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

	Placebo	40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines	40 mg d'adalimumab toutes les semaines
--	---------	---	--

<sup>a</sup> 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 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 adalimumab 80/40 mg et 160/80 mg *versus* placebo et également aux semaines 26 et 56 dans l'étude III sur la MC dans tous les groupes traités par adalimumab *versus* placebo.

### *Uvéite chez l'adulte*

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

L'étude UV I a évalué 217 patients présentant une uvéite active malgré un traitement par corticoïdes (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 60 mg/jour). Au moment de l'inclusion dans l'étude, tous les patients ont reçu une dose standardisée de 60 mg/jour de prednisone pendant deux semaines, progressivement réduite selon un schéma 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 pour contrôler leur maladie. La dose de corticoïdes était progressivement réduite selon un schéma imposé jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 19.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les deux études était le « délai de survenue de la rechute ». La rechute était définie par un résultat composite basé sur la présence de lésions vasculaires rétinianes et/ou choriorétiniennes inflammatoires, le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, l'inflammation vitrénne 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 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 <sup>a</sup>	IC à 95 % pour le HR <sup>a</sup>	Valeur de <i>p</i> <sup>b</sup>
<b>Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 6 dans l'étude UV I</b>						
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
<b>Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 2 dans l'étude UV II</b>						
Analyse principale (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39 ; 0,84	0,004

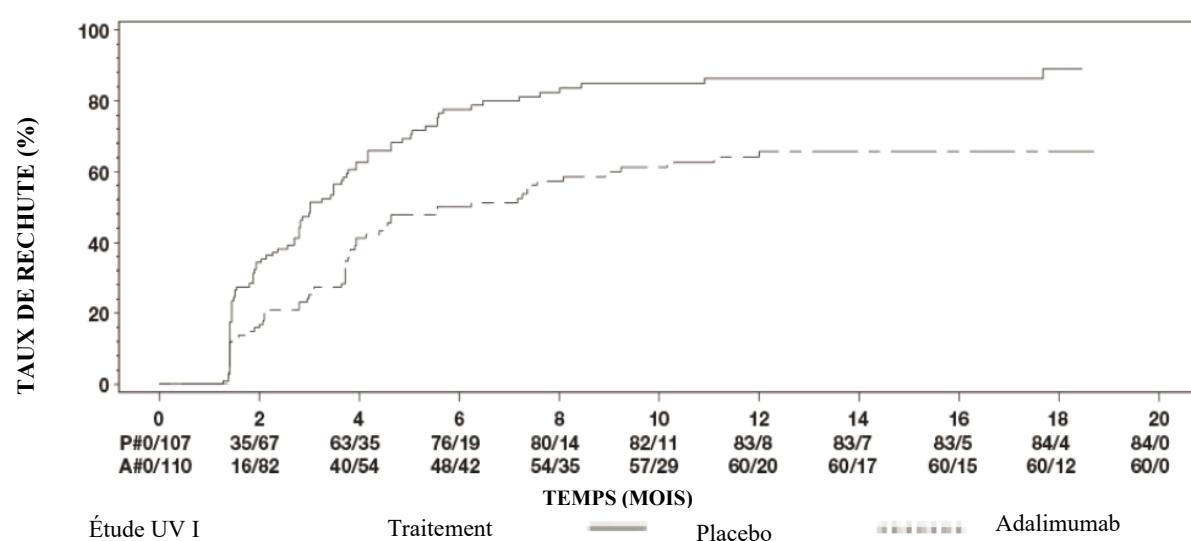
Remarque : la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

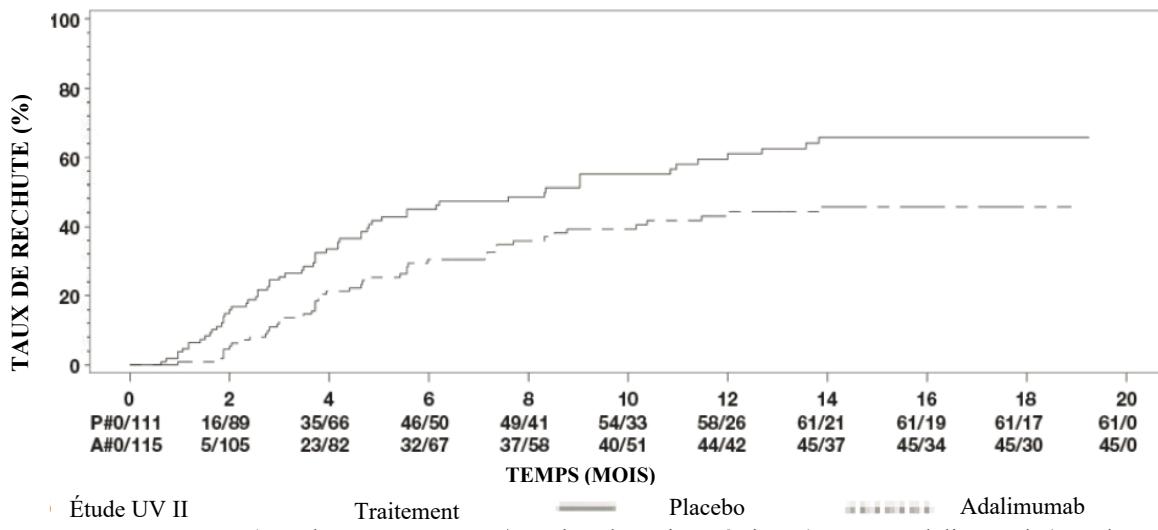
<sup>a</sup> HR pour l'adalimumab *versus* placebo par une analyse de régression à risque proportionnel ajusté sur le traitement.

<sup>b</sup> Valeur de *p* bilatérale selon le test de log rank.

<sup>c</sup> 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 d'efficacité primaires. Sur les 364 patients restants, 269 patients évaluables (74%) ont été traités pendant 78 semaines en ouvert par 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 vitréenne  $\leq 0,5+$ ) 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 généralement 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 adalimumab.

### Qualité de vie

Les résultats rapportés par les patients en termes de 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 liés à la vision n'étaient pas numériquement en faveur de l'adalimumab pour la vision des couleurs dans l'étude UV I et pour la vision des couleurs, la vision périphérique et la vision de près dans l'étude UV II.

### Immunogénicité

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

## Population pédiatrique

### *Arthrite juvénile idiopathique (AJI)*

### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)*

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

#### AJIp I

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle en groupes parallèles menée chez 171 enfants (de 4 à 17 ans) présentant une AJI polyarticulaire. Dans la phase de pré-inclusion en ouvert (PI-O), les patients ont été stratifiés en deux groupes : patients traités par MTX (méthotrexate) ou non traités par MTX. Les patients de la strate « sans MTX » étaient naïfs de traitement ou le MTX avait été arrêté deux semaines au moins avant l'administration du médicament à l'étude. Les patients sont restés sous doses stables d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou de prednisone ( $\leq 0,2$  mg/kg/jour ou 10 mg/jour au maximum). Dans la phase de pré-inclusion en ouvert, tous les patients ont reçu 24 mg/m<sup>2</sup> 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 l'adalimumab à raison de 24 mg/m<sup>2</sup> 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)
Résultats d'efficacité		
Phase en double aveugle de 32 semaines	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)
	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)

Straté	MTX		Sans MTX	
Phase				
Poussées de la maladie à la fin des 32 semaines <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Délai médian jusqu'à une poussée de la maladie	> 32 semaines	20 semaines	> 32 semaines	14 semaines

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

<sup>b</sup>  $p = 0,015$

<sup>c</sup>  $p = 0,031$

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 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).

## AIIp 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 l'adalimumab à la dose de 24 mg/m<sup>2</sup> 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 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 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 pédiatrique*

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 du 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 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**

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

<sup>a</sup> MTX = méthotrexate

<sup>b</sup> p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup> 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.

#### *Maladie de Crohn pédiatrique*

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 patients pédiatriques 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  $\geq 40$  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
$\geq 40$ kg	20 mg toutes les deux semaines	40 mg toutes les deux semaines

#### Résultats d'efficacité

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la rémission clinique à la semaine 26, définie par un score PCDAI  $\leq 10$ .

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*
<b>Semaine 26</b>			
Rémission clinique	38,7 %	28,4 %	0,075
Réponse clinique	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Semaine 52</b>			
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	Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines	Valeur de p <sup>1</sup>
<b>Arrêt des corticoïdes</b>	N = 33	N = 38	
Semaine 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semaine 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Arrêt des immunomodulateurs<sup>2</sup></b>	N = 60	N = 57	
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fermeture des fistules<sup>3</sup></b>	N = 15	N = 21	

Semaine 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semaine 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> Valeur de *p* pour la comparaison dose standard *versus* dose faible.

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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 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.

#### *Uvéite pédiatrique*

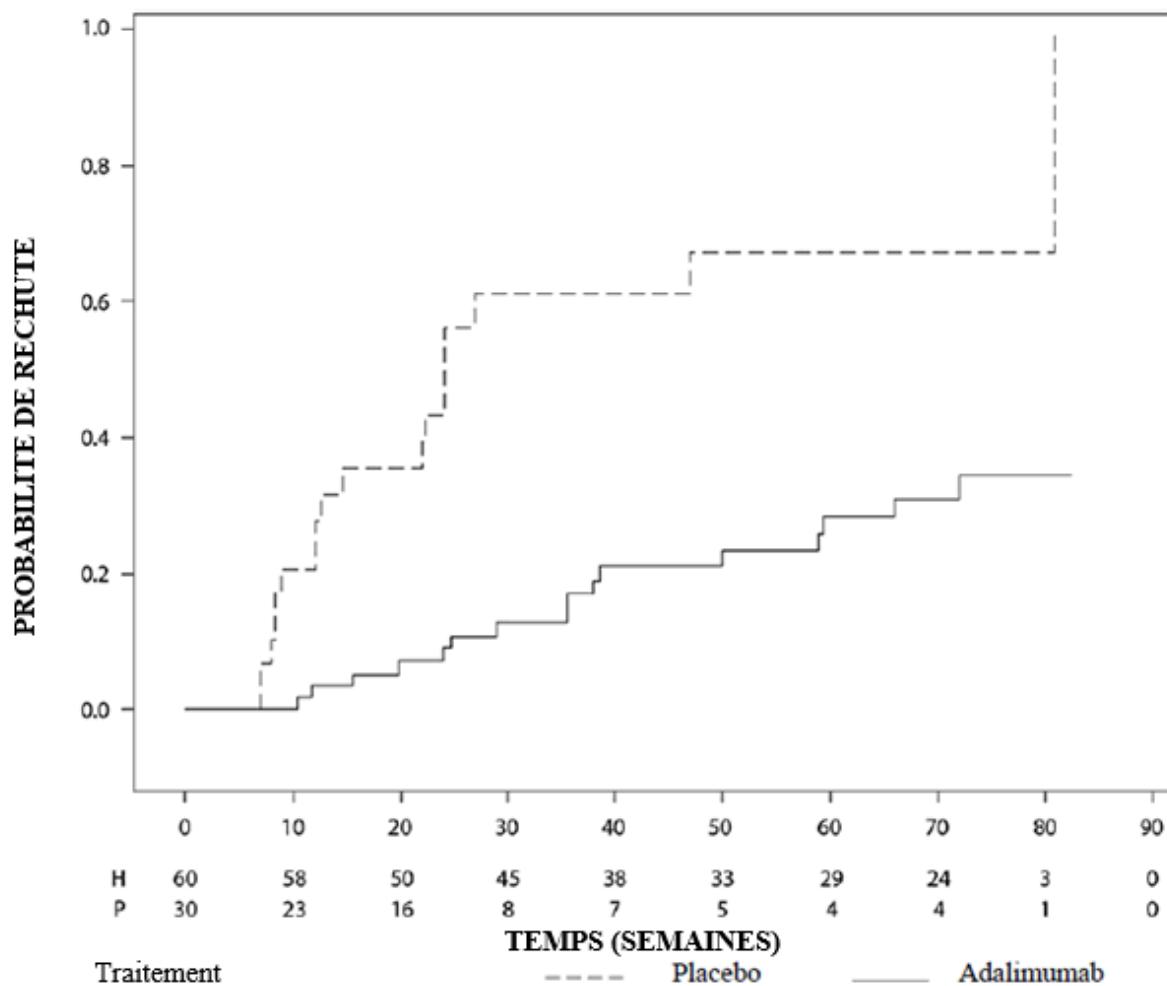
La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvéite active antérieure non infectieuse associée à une AJI qui étaient réfractaires à un traitement d'au moins 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 ≥ 30 kg) toutes les deux semaines en association avec leur dose initiale de méthotrexate.

Le critère d'évaluation principal 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'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/m<sup>2</sup> (maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées des semaines 20 à 48) était de  $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (CV 102 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par méthotrexate et de  $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$  (CV 47,7 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

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

Après administration sous-cutanée d'une dose de 24 mg/m<sup>2</sup> (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) était de  $8,8 \pm 6,6$  µg/ml lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par méthotrexate et de  $11,8 \pm 4,3$  µg/ml en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée de 0,8 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques chronique, la concentration résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre (moyenne  $\pm$  ET) était d'environ  $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$  (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 ( $\pm$  ET) de l'adalimumab obtenues à la semaine 4 étaient de  $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  chez les patients de poids  $\geq 40 \text{ kg}$  (160/80 mg) et de  $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  chez les patients de poids  $< 40 \text{ kg}$  (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 adalimumab toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Chez les patients dont le schéma posologique est passé de toutes les deux semaines à toutes les semaines, les concentrations sériques moyennes ( $\pm$  ET) de l'adalimumab à la semaine 52 étaient 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).

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

#### Relation exposition-réponse dans la population pédiatrique

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

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

#### 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 (Vss) 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 résiduelles moyennes à l'état d'équilibre étaient de l'ordre d'environ 5 µg/ml (sans méthotrexate) et de 8 à 9 µg/ml (avec méthotrexate). Les concentrations sériques résiduelles d'adalimumab à l'état d'équilibre ont augmenté de façon à peu près dose-dépendante après l'administration par voie sous-cutanée de 20, 40 et 80 mg toutes les deux semaines et toutes les semaines.

Chez les patients adultes atteints de psoriasis, la concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre était de 5 µg/ml pendant le traitement par 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines 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 sériques résiduelles 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 résiduelles d'adalimumab d'environ 12 µg/ml pendant la période d'induction. Des concentrations résiduelles 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 patients adultes atteints d'uvéite, la dose de charge 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 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 d'adalimumab 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).

### 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 – 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**

L-histidine  
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté  
Saccharose  
Édétate disodique dihydraté  
L-méthionine  
Polysorbate 80  
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 son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une seringue préremplie d'Amsparity peut être conservée à des températures allant jusqu'à 30 °C pendant 30 jours maximum, à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit être jeté.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Amsparity 20 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc chlorobutyle) et d'une aiguille avec un capuchon protecteur (élastomère thermoplastique).

Boîtes de :

- 2 seringues préremplies (0,4 ml de solution stérile) avec 2 tampons d'alcool, chaque seringue préremplie est sous plaquette.

### **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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1415/001

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

Date de première autorisation : 13 février 2020

Date du dernier renouvellement : 19 septembre 2024

**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 <https://www.ema.europa.eu>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amsparity 40 mg/0,8 ml, solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

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

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

Excipients à effet notoire :

Amsparity 40 mg/0,8 ml, solution injectable contient 0,16 mg de polysorbate 80 par flacon unidose de 0,8 ml, équivalent à 0,2 mg/ml de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable. (injection)

Solution limpide, incolore à brun très clair.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Arthrite juvénile idiopathique

*Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

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

*Arthrite liée à l'enthésite*

Amsparity 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 pédiatrique

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

### Hidrosadénite suppurée (HS) de l'adolescent

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

### Maladie de Crohn pédiatrique

Amsparity 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 pédiatrique

Amsparity est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients pédiatriques (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 pédiatrique

Amsparity est indiqué dans le traitement de l'uvéite pédiatrique antérieure chronique non infectieuse chez les patients 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 Amsparity doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Amsparity est indiqué. Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Amsparity (voir rubrique 4.4). Une carte de rappel patient sera remise aux patients traités par Amsparity.

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

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

**Tableau 1.**  
**Posologie d'Amsparity 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 de l'adalimumab chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

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

#### Arthrite liée à l'enthésite

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

**Tableau 2.**  
**Posologie d'Amsparity 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 présentations d'Amsparity peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

#### *Psoriasis en plaques pédiatrique*

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

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

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

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

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

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

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

D'autres dosages et/ou présentations d'Amsparity 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'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'Amsparity est de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 en injection sous-cutanée.

Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Amsparity 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 Amsparity. Au cours du traitement par Amsparity, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions d'HS 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, Amsparity pourrait être réintroduit si nécessaire.

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

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

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

*Maladie de Crohn pédiatrique*

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

**Tableau 4.**  
**Posologie d'Amsparity 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"><li>• 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2</li></ul> <p>S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, et sachant que le risque d'événements indésirables</p>	20 mg toutes les deux semaines

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

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

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

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

#### *Rectocolite hémorragique pédiatrique*

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

**Tableau 5.**  
**Posologie d'Amsparity chez les patients pédiatriques 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"> <li>• 80 mg à la semaine 0 (deux injections de 40 mg le jour de l'induction) et</li> <li>• 40 mg à la semaine 2 (une seule injection de 40 mg)</li> </ul>	40 mg toutes les deux semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 80 mg à la semaine 2 (deux injections de 40 mg le jour de l'injection)</li> </ul>	80 mg toutes les deux semaines

\* Pour les patients pédiatriques atteignant l'âge de 18 ans pendant le traitement par Amsparity, 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 de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

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

#### *Uvéite pédiatrique*

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

Dans l’uvéite pédiatrique, aucun essai clinique n’a été conduit avec l’adalimumab sans traitement concomitant par le méthotrexate.

#### **Tableau 6.**

#### **Posologie d’Amsparity chez les enfants et les adolescents atteints d’uvéite**

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

Lors de l’instauration du traitement par Amsparity, une dose de charge de 40 mg pour les patients ayant un poids < 30 kg ou de 80 mg pour ceux ayant un poids ≥ 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’Amsparity chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 5.2).

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

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

D’autres dosages et/ou présentations d’Amsparity 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

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

D’autres dosages et présentations d’Amsparity sont disponibles.

### **4.3 Contre-indications**

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

Tuberculose active ou autres infections sévères telles que septicémie 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 et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

### Infections

Les patients recevant des antagonistes du TNF sont plus prédisposés aux infections graves. Une fonction pulmonaire altérée peut augmenter le risque de développer des infections. Les patients doivent donc être surveillés étroitement afin de dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par Amsparity. 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 Amsparity ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections actives, y compris les infections chroniques ou localisées, tant que les infections 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, telles que histoplasmosse, coccidioidomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Amsparity doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement (voir *Autres infections opportunistes*).

Les patients qui développent une nouvelle infection au cours du traitement par Amsparity doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué. Lorsqu'un patient développe une nouvelle infection grave ou une septicémie, l'administration d'Amsparity 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 Amsparity chez des patients ayant des antécédents d'infection récidivante ou des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosupresseurs.

#### *Infections graves*

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

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

Avant l'instauration du traitement par Amsparity, 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 immunosupresseur 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 rappel patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut

donner des résultats faux-négatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.

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

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

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

#### *Autres infections opportunistes*

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

Chez les patients qui présentent des signes et symptômes tels que fièvre, malaise, perte de poids, sueurs, toux, dyspnée et/ou infiltrats pulmonaires ou une autre maladie systémique grave avec ou sans choc concomitant, une infection fongique invasive doit être suspectée ; dans ce cas, il convient d'arrêter immédiatement l'administration d'Amsparity. 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'initiation d'un traitement par Amsparity. 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 Amsparity, 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 associé à antagoniste du TNF pour prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, Amsparity doit être

arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement de support approprié doivent être initiés.

### Événements neurologiques

Les anti-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 radiographiques de maladie démyélinisante du système nerveux central y compris de sclérose en plaques, de névrite optique et de maladie démyélinisante périphérique, y compris syndrome de Guillain-Barré. La prudence est recommandée aux prescripteurs avant de traiter avec Amsparity les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente ; l'arrêt du traitement par Amsparity doit être envisagé en cas d'apparition de l'une de ces affections. L'association entre l'uvéite intermédiaire et les maladies démyélinisantes du système nerveux central est connue. Une évaluation neurologique doit être réalisée chez les patients présentant une uvéite intermédiaire non infectieuse avant l'instauration du traitement par Amsparity, et répétée régulièrement au cours du traitement afin de rechercher toute maladie démyélinisante du système nerveux central préexistante ou évolutive.

### Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves associées à l'adalimumab ont rarement été rapportées et des réactions allergiques non graves associées à l'adalimumab ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant de l'anaphylaxie, 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'Amsparity doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

### Immunosuppression

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

### Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Dans la partie contrôlée des essais cliniques avec des antagonistes du TNF, il a été observé plus de cas de tumeurs malignes, y compris des lymphomes chez les patients traités par un antagoniste du 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 un antagoniste du TNF. De plus, il existe un contexte de risque accru de lymphome et de leucémie chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ancienne, et avec une activité inflammatoire importante, 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 tumeurs malignes chez les patients traités par un antagoniste du 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 antagonistes du TNF (initiation du traitement à ou 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 tumeurs malignes rares généralement associés à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes ne peut être exclu chez l'enfant et l'adolescent traités par des antagonistes du 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 adalimumab. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution pathologique 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 azathioprine ou par 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 Amsparity 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 adalimumab est poursuivi après le développement d'une tumeur maligne. En conséquence, une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par adalimumab (voir rubrique 4.8).

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

Dans une étude clinique prospective évaluant l'emploi d'un autre antagoniste du TNF, l'infliximab, chez des patients atteints 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 antagoniste du TNF chez des patients atteints 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 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 antagonistes du TNF. Des événements indésirables du système hématologique 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 développent des signes ou des symptômes suggérant des dyscrasies sanguines (par exemple, fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur) sous Amsparity. L'arrêt du traitement par Amsparity devra être envisagé chez les patients ayant des anomalies hématologiques significatives confirmées.

### Vaccinations

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

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

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

#### Insuffisance cardiaque congestive

Dans un essai clinique mené avec un autre antagoniste duTNF, 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. Amsparity doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Amsparity est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Amsparity 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 Amsparity peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par adalimumab sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes suggérant un syndrome de type lupus à la suite d'un traitement par Amsparity et présente une réaction positive aux anticorps anti-ADN double brin, le traitement par Amsparity ne devra pas être poursuivi (voir rubrique 4.8).

#### Administration simultanée de traitements de fond (DMARDs) biologiques ou antagonistes du TNF

Des infections graves ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre antagoniste du TNF, l'énanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'énanercept seul. En raison de la nature des événements indésirables observés avec le traitement par l'association énanercept et anakinra, des effets néfastes similaires peuvent aussi résulter de l'association d'anakinra et d'autres antagonistes du 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 DMARDs (par exemple, anakinra et abatacept) ou avec d'autres antagonistes du 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 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 Amsparity nécessitant une intervention chirurgicale doit être attentivement surveillé afin de dépister des infections et des actions appropriées doivent être entreprises. L'expérience concernant la tolérance de l'adalimumab chez les patients opérés pour arthroplastie est limitée.

#### Occlusion du grêle

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

#### Sujets âgés

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

fatale. Une attention particulière concernant le risque d'infection doit être apportée lors du traitement des sujets âgés.

#### Population pédiatrique

Voir vaccinations ci-dessus.

#### Excipients à effet notoire

##### *Polysorbate*

Ce médicament contient du polysorbate 80. Amsparity 40 mg/0,8 ml, solution injectable contient 0,16 mg de polysorbate 80 par flacon unidose de 0,8 ml, équivalant à 0,2 mg/ml de polysorbate 80. Le polysorbate 80 peut provoquer des réactions d'hypersensibilité.

##### *Sodium*

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

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

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

L'association d'Amsparity et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond (DMARDs) biologiques ou antagonistes du TNF »).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer

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

#### 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 adalimumab au moins pendant le premier trimestre et 120 femmes présentant une PR ou une MC non traitées par 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 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 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 adalimumab et les femmes non traitées 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 aucune mortalité ou tumeur maligne n'a été rapportée. 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'une embryotoxicité 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 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 pendant 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 équivalant 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, Amsparity 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'Amsparity (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) et des patients atteints de spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis, d'hidrosadénite suppurée et d'uvéite. Les études pivots contrôlées portaient sur 6 089 patients ayant reçu l'adalimumab et 3 801 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements 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 septicémie, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations du VHB et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation de l'adalimumab.

Des réactions hématologiques, neurologiques et auto-immunes sévères ont également été rapportées. Ceci comprend de rares cas de pancytopenie, d'anémie médullaire, des événements de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'affections liées 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 tabulée des effets indésirables

La liste suivante des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation et est présentée par classe de systèmes d'organes 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 infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhino-pharyngite et pneumonie herpétique virale)
	Fréquent	Infections systémiques (y compris septicémie, 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 simplex, 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 infections à <i>Mycobacterium avium complex</i> ), infections bactériennes, infections oculaires, diverticulite <sup>1</sup>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)*	Fréquent	Cancer de la peau à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome malpighien spinocellulaire), tumeur bénigne
	Peu fréquent	Lymphome**, tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde), mélanome**
	Rare	Leucémie <sup>1</sup>

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
	Fréquence indéterminée	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T <sup>1</sup> , carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané <sup>1</sup> ), 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	Pancytopenie
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité, allergies (y compris allergie saisonnière)
	Peu fréquent	Sarcoïdose <sup>1</sup> , vascularite
	Rare	Anaphylaxie <sup>1</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Lipides augmentés
	Fréquent	Hypokaliémie, acide urique augmenté, sodium sanguin anormal, 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 cérébrovasculaire <sup>1</sup> , tremblements, neuropathie
	Rare	Sclérose en plaques, affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré) <sup>1</sup>
Affections oculaires	Fréquent	Troubles visuels, conjonctivite, blépharite, gonflement des yeux
	Peu fréquent	Diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges
	Peu fréquent	Surdité, acouphènes
Affections cardiaques*	Fréquent	Tachycardie

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
	Peu fréquent	Infarctus du myocarde <sup>1</sup> , arythmie, insuffisance cardiaque congestive
	Rare	Arrêt cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, bouffées de chaleur, hématomes
	Peu fréquent	Anévrysme de l'aorte, occlusion vasculaire, thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*	Fréquent	Asthme, dyspnée, toux
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire <sup>1</sup> , pneumopathie interstitielle diffuse, broncho-pneumopathie chronique obstructive, pneumopathie, épanchement pleural <sup>1</sup>
	Rare	Fibrose pulmonaire <sup>1</sup>
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 <sup>1</sup>
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiasis biliaire, stéatose hépatique, hyperbilirubinémie
	Rare	Hépatite, réactivation du virus de l'hépatite B <sup>1</sup> , hépatite auto-immune <sup>1</sup>
	Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique <sup>1</sup>
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) <sup>1</sup> , urticaire, ecchymoses (y compris purpura), dermatite (y compris eczéma), onychoclasie, hyperhidrose, alopecie <sup>1</sup> , prurit

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes, cicatrice
	Rare	Érythème polymorphe <sup>1</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> , angiœdème <sup>1</sup> , vascularite cutanée <sup>1</sup> , réaction lichénoïde cutanée <sup>1</sup>
	Fréquence indéterminée	Aggravation des symptômes de dermatomyosite <sup>1</sup>
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 <sup>1</sup>
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 <sup>1</sup>
	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), lactate déshydrogénase sanguine augmentée
	Fréquence indéterminée	Augmentation du poids <sup>2</sup>
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

<sup>1</sup> comprenant les données des notifications spontanées

<sup>2</sup> 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 tolérance chez les patients atteints d'HS traités par adalimumab de façon hebdomadaire correspond au profil de tolérance connu de l'adalimumab.

## Uvéite

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

## Description des effets indésirables sélectionnés

### *Réactions au point d'injection*

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

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

Dans les études contrôlées et en ouvert avec l'adalimumab menées chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris des infections 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 exemple, histoplasmosse disséminée ou histoplasmosse extrapulmonaire, blastomycose, coccidioidomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente.

### *Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs*

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patients-année lors des essais 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 patients-année lors des essais avec l'adalimumab chez les patients atteints de la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques représentant une exposition de 80,0 patients-année lors d'un essai avec l'adalimumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique pédiatrique. Lors d'une étude avec l'adalimumab menée chez des patients pédiatriques atteints de rectocolite hémorragiques, aucun cas de cancer n'a été observé chez 93 patients pédiatriques représentant une exposition de 65,3 patients-années. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 60 patients pédiatriques représentant une exposition de 58,4 patients-année lors d'une étude avec l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéite pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais pivots chez l'adulte avec l'adalimumab d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, d'hidrosadénite 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 patients-année parmi les 5 291 patients traités par adalimumab, a été observé versus un taux de 6,3 (3,4 – 11,8) pour 1 000 patients-année 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 patients-année parmi les patients traités par adalimumab et de 3,2 (1,3 – 7,6) pour 1 000 patients-année 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 patients-année parmi les patients traités par adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patients-année parmi 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 patients-année parmi les patients traités par adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patients-année parmi les patients du groupe contrôle.

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

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

Après la mise sur le marché, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par 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 contrôlés de phase III chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de 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 adalimumab et chez 1,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans et les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, des élévations d'ALAT  $\geq 3 \times$  LSN sont survenues chez 6,1 % des patients traités par 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 à < 4 ans.

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

Dans l'essai de phase III de l'adalimumab chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn qui a évalué l'efficacité et le profil de tolérance de deux schémas posologiques d'entretien en fonction du poids corporel après un traitement d'induction ajusté au poids corporel 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 à l'inclusion.

Dans les essais contrôlés de phase III 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 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'essai de phase III de l'adalimumab chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Dans les essais contrôlés de l'adalimumab (doses initiales de 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 suivies de 40 mg chaque semaine à partir de la semaine 4), chez les patients atteints d'hidrosadénite 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 adalimumab et 0,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais contrôlés de l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'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 adalimumab et les patients du groupe contrôle, des élévations d'ALAT  $\geq 3 \times$  LSN sont survenues chez 2,4 % des patients traités par adalimumab et 2,4 % des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique contrôlé de phase III de l'adalimumab mené chez des patients atteints de rectocolite hémorragique pédiatrique (N = 93) qui a évalué l'efficacité et la 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, 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, après la mise sur le marché, des insuffisances hépatiques ainsi que des affections hépatiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance hépatique, telles 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 d'événements indésirables tumoraux et liés à des 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 limitant la dose n'a été observée dans les essais cliniques. La plus forte dose évaluée était constituée de doses intraveineuses répétées de 10 mg/kg, ce qui représente environ 15 fois la dose recommandée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

Amsparity est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://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  $IC_{50}$  de 0,1-0,2 nM).

#### Effets pharmacodynamiques

Après traitement par adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des réactifs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C (CRP) et vitesse de sédimentation des érythrocytes [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initiales. L'administration d'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 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'hidrosadénite 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 $\alpha$  a été observée. Des études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont mis en évidence une cicatrisation de la muqueuse chez les patients traités par 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 la tolérance de l'adalimumab ont été évaluées 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 active modérée à sévère, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un 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 active modérée à sévère, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un DMARD 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 DMARD n'était autorisé.

L'étude III sur la PR a évalué 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, 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 active modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de DMARD 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 active modérée à sévère, 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 à la dose de 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate pour réduire les signes et symptômes et le taux de progression des dommages articulaires 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 d'évaluation principal des études I, II et III sur la PR et le critère d'évaluation secondaire de l'étude IV sur la PR étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24<sup>e</sup> ou la 26<sup>e</sup> semaine. Le critère d'évaluation 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 d'évaluation 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 d'évaluation 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 études 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 <sup>a**</sup> sur la PR		Étude II <sup>a**</sup> sur la PR		Étude III <sup>a**</sup> sur la PR	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> 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 %

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 40 mg d'adalimumab administré toutes les deux semaines

<sup>c</sup> 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 randomisés pour recevoir l'adalimumab 40 mg toutes les deux 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 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 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, de méthotrexate, un traitement associant de l'adalimumab et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et l'adalimumab seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 9).

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

Réponse	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Valeur de p <sup>a</sup>	Valeur de p <sup>b</sup>	Valeur de p <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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 pour recevoir l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, 170 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 154 patients (90,6 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 127 patients (74,7 %) ont eu une réponse ACR 50 et 102 patients (60,0 %) ont eu une réponse ACR 70.

À la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association adalimumab/méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 (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 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 toutes les deux semaines 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 toutes les deux semaines 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.**  
**Modifications radiographiques moyennes sur 12 mois dans l'étude III sur la PR**

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

<sup>a</sup> méthotrexate

<sup>b</sup> intervalle de confiance à 95 % des différences de variations des scores entre méthotrexate et adalimumab.

<sup>c</sup> d'après les analyses de rang

<sup>d</sup> 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 modification du score total de Sharp (voir tableau 11).

**Tableau 11.**  
**Modifications radiographiques moyennes 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 <i>p</i> <sup>a</sup>	Valeur de <i>p</i> <sup>b</sup>	Valeur de <i>p</i> <sup>c</sup>
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	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	2,0 (1,2 – 2,8)	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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 (modification 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 à 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 modification 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'Evaluation de l'état de Santé (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal d'évaluation pré-spécifié à la 52<sup>e</sup> semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration de l'adalimumab ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6<sup>e</sup> 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 de l'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 en double aveugle menées chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques chronique (atteinte de la surface corporelle  $\geq 10\%$ , avec un score PASI  $\geq 12$  ou  $\geq 10$ ) 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 en plaques chronique 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 toutes les deux semaines 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 toutes les deux semaines. 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 toutes les deux semaines 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 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 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 toutes les deux semaines (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 à toutes les études de phase II et de phase III dans le psoriasis étaient éligibles pour entrer dans un essai d'extension en ouvert, dans lequel 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 (%)
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA : clair/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

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

<sup>b</sup> 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 (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA : clair/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab *vs.* placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab *vs.* méthotrexate

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab *vs.* placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab *vs.* méthotrexate

Dans l'étude I sur le psoriasis, 28 % des patients ayant présenté une réponse PASI 75 et randomisés à nouveau pour recevoir le placebo à la semaine 33 et 5 % de ceux poursuivant le traitement par adalimumab (p < 0,001), ont présenté « une diminution de la réponse appropriée » (score PASI entre la semaine 33 et avant la semaine 52 se traduisant par une réponse < PASI 50 par rapport à l'inclusion, avec un minimum d'augmentation de 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33). Parmi les patients présentant une diminution de la réponse appropriée après la re-randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l'essai 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 de retraitement.

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 sur le psoriasis et ont poursuivi le traitement par adalimumab dans l'essai 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'étude 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 (de 40 mg toutes les deux semaines 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 en plaques chronique 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 deux semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. À la semaine 16, une proportion statistiquement significative plus importante de patients ayant reçu l'adalimumab ont atteint un PGA « clair » ou « pratiquement clair » pour les mains et/ou les pieds par rapport à ceux qui ont reçu le placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, respectivement [ $p = 0,014$ ]).

L'étude IV dans le psoriasis a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab *versus* placebo chez 217 patients adultes atteints de psoriasis unguéal modéré à sévère. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab, suivie par 40 mg toutes les deux semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou un placebo pendant 26 semaines suivi d'un traitement par adalimumab en ouvert pendant 26 semaines supplémentaires. L'évaluation du psoriasis unguéal a été faite sur la base de l'indice modifié de sévérité du psoriasis unguéal (mNAPSI, *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), de l'évaluation globale par le médecin de la sévérité du psoriasis des ongles des mains (PGA-F, *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 (atteinte de la surface corporelle  $\geq 10\%$  [60 % des patients] et  $< 10\%$  et  $\geq 5\%$  [40 % des patients]).

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

Critères	Semaine 16 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
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F clair/minimal et ≥ 2-grade d'amélioration (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Pourcentage de variation du NAPSI des ongles des mains total (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab vs. placebo

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

#### *Hidrosadénite suppurée de l'adulte*

La tolérance et l'efficacité d'adalimumab ont été évaluées au cours d'études randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre 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 adalimumab au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l'un des 3 groupes de traitement (adalimumab 40 mg toutes les semaines, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe adalimumab 40 mg toutes les semaines de la période B.

L'étude HS-II (PIONEER II) a évalué 326 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou l'adalimumab à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. 19,3 % des patients ont poursuivi pendant la durée de l'étude le traitement antibiotique oral qu'ils avaient à l'inclusion. Après 12 semaines de traitement, les patients traités par 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 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 (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, 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 répondants HiSCR dans le groupe adalimumab comparativement au groupe placebo. À la semaine 12 de l'étude HS-II, un pourcentage significativement plus élevé de patients a obtenu une réduction cliniquement significative de la douleur liée à l'HS (voir tableau 15). Les patients traités par 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
Hidrosadénite suppurée Réponse clinique (HiSCR) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> Chez tous les patients randomisés.

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

Comparé au placebo, des améliorations plus importantes entre l'inclusion et la semaine 12 ont été observées en termes de qualité de vie liée à la santé spécifique à la peau mesurée par l'indice de qualité de vie dermatologique (DLQI ; études HS-I et HS-II), de satisfaction globale du patient par rapport à son traitement médicamenteux mesurée par le questionnaire de satisfaction relative au traitement médicamenteux (*Treatment Satisfaction Questionnaire -medication*, 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 adalimumab 40 mg administré toutes les semaines, le taux 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<sup>a</sup> répondeurs HiSCR<sup>b</sup> aux semaines 24 et 36 après re-randomisation des traitements à la semaine 12, patients issus du groupe adalimumab 40 mg par semaine**

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

<sup>a</sup> Patients ayant présenté au moins une réponse partielle au traitement par adalimumab 40 mg par semaine après 12 semaines.

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

Parmi les patients présentant au moins une réponse partielle à la semaine 12 et traités en continu par 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 adalimumab 40 mg une fois par semaine pendant 96 semaines n'a identifié aucun nouveau signal de tolérance.

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

#### *Maladie de Crohn 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 modérée à sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn [*Crohn's Disease Activity Index (CDAI)*] ≥ 220 et ≤ 450) dans des études randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre 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 antagoniste du 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 pas conséquent 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, 40 mg chaque semaine ou 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 *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 par antagoniste du 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 à un antagoniste du 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 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
<b>Semaine 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Rémission clinique	17 %	40 %*	47 %*
Réponse clinique (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patients en rémission sans corticoïdes depuis ≥ 90 jours <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Semaine 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Rémission clinique	12 %	36 %*	41 %*
Réponse clinique (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patients en rémission sans corticoïdes depuis ≥ 90 jours <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* *p* < 0,001 pour l'adalimumab *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

\*\* *p* < 0,02 pour l'adalimumab *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

<sup>a</sup> 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 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 adalimumab 80/40 mg et 160/80 mg versus placebo et également aux semaines 26 et 56 dans l'étude III sur la MC dans tous les groupes traités par adalimumab *versus* placebo.

#### *Uvéite chez l'adulte*

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

L'étude UV I a évalué 217 patients présentant une uvéite active malgré un traitement par corticoïdes (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 60 mg/jour). Au moment de l'inclusion dans l'étude, tous les patients ont reçu une dose standardisée de 60 mg/jour de prednisone pendant deux semaines, progressivement réduite selon un schéma 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 pour contrôler leur maladie. La dose de corticoïdes était progressivement réduite selon un schéma imposé jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 19.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les deux études était le « délai de survenue de la rechute ». La rechute était définie par un résultat composite basé sur la présence de lésions vasculaires rétinianes et/ou choriorétiniennes inflammatoires, le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, l'inflammation vitrénne 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 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 <sup>a</sup>	IC à 95 % pour le HR <sup>a</sup>	Valeur de <i>p</i> <sup>b</sup>
<b>Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 6 dans l'étude UV I</b>						
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
<b>Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 2 dans l'étude UV II</b>						
Analyse principale (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39 ; 0,84	0,004

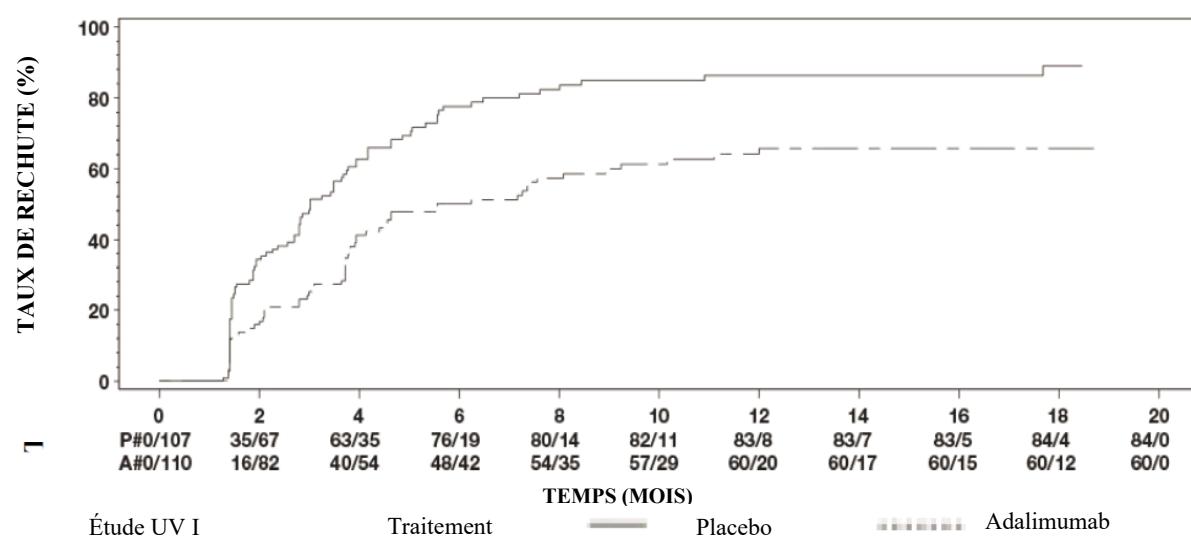
Remarque : la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

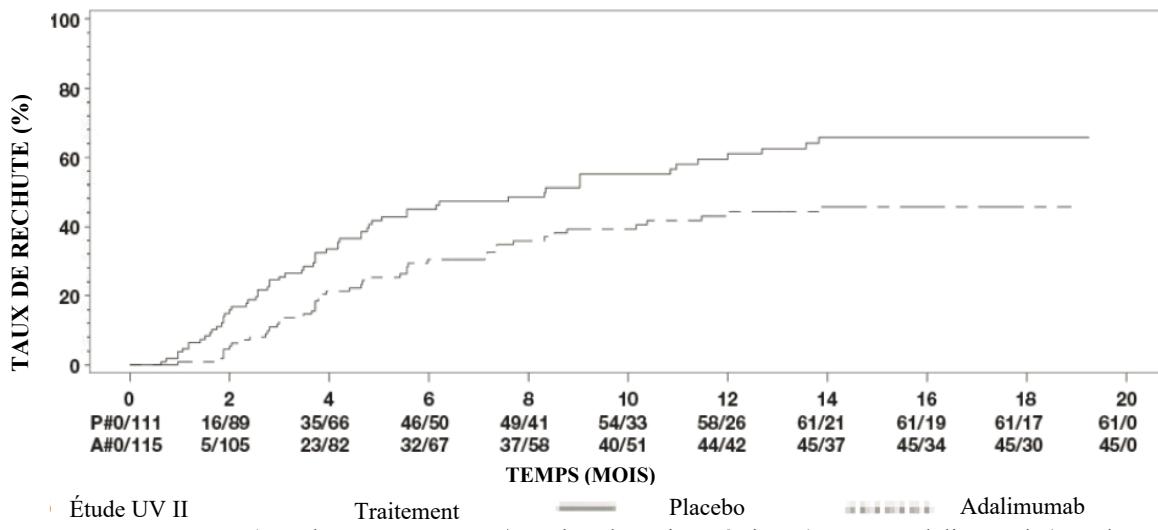
<sup>a</sup> HR pour l'adalimumab *versus* placebo par une analyse de régression à risque proportionnel ajusté sur le traitement.

<sup>b</sup> Valeur de *p* bilatérale selon le test de log-rank.

<sup>c</sup> 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 d'efficacité primaires. Sur les 364 patients restants, 269 patients évaluables (74%) ont été traités pendant 78 semaines en ouvert par 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 vitréenne  $\leq 0,5+$ ) 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 généralement avec ces résultats, mais le nombre de sujets inscrits a diminué après cette période. En général parmi les patients sortis de l'étude avant la semaine 78, 18 % ont arrêté l'étude en raison d'événements indésirables et 8 % en raison d'une réponse insuffisante au traitement par adalimumab.

### Qualité de vie

Les résultats rapportés par les patients en termes de 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 liés à la vision n'étaient pas numériquement en faveur de l'adalimumab pour la vision des couleurs dans l'étude UV I et pour la vision des couleurs, la vision périphérique et la vision de près dans l'étude UV II.

### Immunogénécité

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

## Population pédiatrique

### *Arthrite juvénile idiopathique (AJI)*

### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)*

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

#### AJIp I

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

**Tableau 20.**

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

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

Les patients présentant une réponse ACR 30 pédiatrique en semaine 16 étaient éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle (DA) et ils ont reçu l'adalimumab à raison de 24 mg/m<sup>2</sup> 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 21.**

**Réponses ACR 30 Pédiatrique dans l'étude de l'AJI**

Strate	MTX	Sans MTX
Phase		
Pré-inclusion en ouvert de 16 semaines		
Réponse ACR 30 Péd. (n/N)	94,1 % (80/85)	74,4 % (64/86)
Résultats d'efficacité		

Straté	MTX		Sans MTX	
Phase	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Poussées de la maladie à la fin des 32 semaines <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Délai médian jusqu'à une poussée de la maladie	> 32 semaines	20 semaines	> 32 semaines	14 semaines

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

<sup>b</sup>  $p = 0,015$

<sup>c</sup>  $p = 0,031$

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 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, de poids < 15 kg) présentant une AJI polyarticulaire modérément à sévèrement active. Les patients ont reçu l'adalimumab à la dose de 24 mg/m<sup>2</sup> 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 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 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 pédiatrique*

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 du 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 adalimumab 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par rapport aux patients randomisés dans le groupe adalimumab 0,4 mg/kg toutes les deux semaines ou le MTX.

**Tableau 22.**  
**Psoriasis en plaques pédiatrique — Résultats d'efficacité à 16 semaines**

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

<sup>a</sup> MTX = méthotrexate

<sup>b</sup>  $p = 0,027$ , adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup>  $p = 0,083$ , adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

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

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

#### *Hidrosadénite suppurée de l'adolescent*

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

profil de tolérance de l'adalimumab dans ses indications croisées chez les adultes et chez les patients pédiatriques à des doses similaires ou plus fréquentes (voir rubrique 5.2).

### *Maladie de Crohn pédiatrique*

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  $\geq 40$  kg) chez 192 patients pédiatriques 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  $\geq 40$  kg et respectivement 80 mg et 40 mg pour les patients de poids  $< 40$  kg.

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

**Tableau 23.**  
**Schéma posologique d'entretien**

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

### *Résultats d'efficacité*

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la rémission clinique à la semaine 26, définie par un score PCDAI  $\leq 10$ .

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 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*
<b>Semaine 26</b>			
Rémission clinique	38,7 %	28,4 %	0,075
Réponse clinique	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Semaine 52</b>			
Rémission clinique	33,3 %	23,2 %	0,100
Réponse clinique	41,9 %	28,4 %	0,038

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

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

	<b>Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines</b>	<b>Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines</b>	<b>Valeur de <i>p</i><sup>1</sup></b>
<b>Arrêt des corticoïdes</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Semaine 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semaine 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Arrêt des immunomodulateurs<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fermeture des fistules<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Semaine 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semaine 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> Valeur de *p* pour la comparaison dose standard *versus* dose faible.

<sup>2</sup> Le traitement immunsupresseur 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

<sup>3</sup> 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 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 pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée chez 93 patients pédiatriques 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, les 16 patients restants ayant participé à la période d'induction 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  $\geq$  2 points et  $\geq$  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. Avant un amendement de l'étude, 12 patients supplémentaires 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 de confirmation de l'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  $\leq 2$  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  $\leq 2$  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**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Dose maximale de 160 mg à la semaine 0/placebo à la semaine 1</b> <b>N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup></b> <b>Dose maximale de 160 mg à la semaine 0 et à la semaine 1</b> <b>N = 47</b>
Rémission clinique	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> 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  $\geq 3$  points et  $\geq 30\%$  par rapport à l'inclusion) chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8, la cicatrisation de la muqueuse (définie comme un sous-score endoscopique Mayo  $\leq 1$ ) 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**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Dose maximale de 40 mg</b> <b>1 semaine sur 2</b> <b>N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup></b> <b>Dose maximale de 40 mg</b> <b>chaque semaine</b> <b>N = 31</b>
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 <sup>c</sup>	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine

<sup>c</sup> 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 réduction ou d'entretien ont été considérés comme non répondeurs d'après les critères d'évaluation de la semaine 52

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

	<b>Semaine 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Dose maximale de 160 mg à la semaine 0/placebo à la semaine 1</b> <b>N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup></b> <b>Dose maximale de 160 mg à la semaine 0 et à la semaine 1</b> <b>N = 47</b>
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 <sup>d</sup> Dose maximale de 40 mg 1 semaine sur 2 N = 31	Adalimumab <sup>e</sup> 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 %)

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> 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

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines

<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine

Remarque 1 : les deux groupes du traitement d'induction ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6

Remarque 2 : pour les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 8, les critères d'évaluation sont considérés comme n'étant pas atteints

Remarque 3 : les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou qui ont été randomisés pour recevoir un traitement de réinduction ou d'entretien ont été considérés comme non répondeurs d'après les critères d'évaluation de la semaine 52

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

### Qualité de vie

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

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

### Uvête pédiatrique

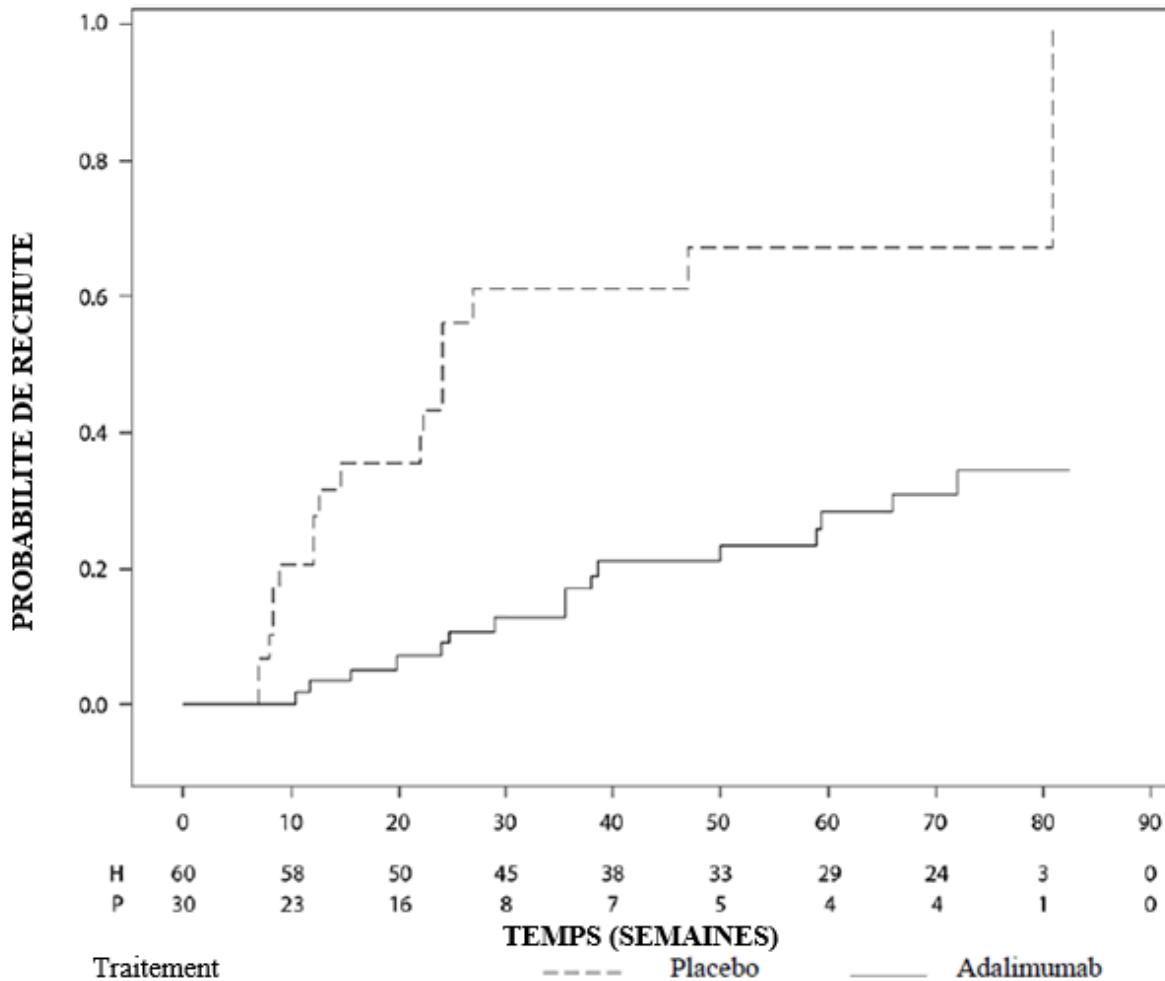
La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvête active antérieure non infectieuse associée à une AJI qui étaient réfractaires à un traitement d'au moins 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 d'évaluation principal 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'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/m<sup>2</sup> (maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées des semaines 20 à 48) était de  $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (CV 102 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par méthotrexate et de  $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$  (CV 47,7 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire âgés de 2 à < 4 ans ou âgés de 4 ans et plus d'un poids < 15 kg ayant reçu l'adalimumab à la dose de 24 mg/m<sup>2</sup>, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre était de  $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  (CV 101 %) lorsque l'adalimumab était

administré sans traitement concomitant par méthotrexate et de  $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (CV 71,2 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

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

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

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

Chez les enfants et les adolescents atteints de MC modérée à sévère, la dose d'induction de l'adalimumab en ouvert était respectivement de 160/80 mg ou 80/40 mg aux semaines 0 et 2, en fonction d'une valeur seuil de poids de 40 kg. À la semaine 4, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir un traitement d'entretien soit à la dose standard (40/20 mg toutes les deux semaines) soit à la dose faible (20/10 mg toutes les deux semaines) en fonction de leur poids. Les concentrations sériques résiduelles moyennes ( $\pm$  ET) de l'adalimumab obtenues à la semaine 4 étaient de  $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  chez les patients de poids  $\geq 40 \text{ kg}$  (160/80 mg) et de  $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  chez les patients de poids  $< 40 \text{ kg}$  (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 adalimumab toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Chez les patients dont le schéma posologique est passé de toutes les deux semaines à toutes les semaines, les concentrations sériques moyennes ( $\pm$  ET) de l'adalimumab à la semaine 52 étaient 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).

Après administration sous-cutanée de la dose déterminée par le poids de  $0,6 \text{ mg/kg}$  (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients pédiatriques 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  $0,6 \text{ mg/kg}$  (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.

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

## Relation exposition-réponse dans la population pédiatrique

Sur la base des données des essais cliniques chez les patients atteints d'AJI (AJI polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite), une relation exposition-réponse a été démontrée entre les concentrations plasmatiques et la réponse ACR pédiatrique 50. La concentration plasmatique d'adalimumab apparente produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR pédiatrique 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 résiduelles moyennes à l'état d'équilibre étaient de l'ordre d'environ 5 µg/ml (sans méthotrexate) et de 8 à 9 µg/ml (avec méthotrexate). Les concentrations sérielles résiduelles d'adalimumab à l'état d'équilibre ont augmenté de façon à peu près dose-dépendante après l'administration par voie sous-cutanée de 20, 40 et 80 mg toutes les deux semaines et toutes les semaines.

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

Chez les patients adultes atteints d'hidrosadénite 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 sérielles résiduelles d'adalimumab d'environ 7 à 8 µg/ml à la semaine 2 et à la semaine 4. Au cours du traitement par adalimumab 40 mg par semaine, les concentrations résiduelles moyennes à l'état d'équilibre, de la semaine 12 jusqu'à la semaine 36, étaient 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 résiduelles 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 sérielles résiduelles d'adalimumab d'environ 12 µg/ml pendant la période d'induction. Des concentrations résiduelles 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 patients adultes atteints d'uvéite, la dose de charge 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 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 d'adalimumab 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 – 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**

L-histidine  
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté  
Saccharose  
Édétate disodique dihydraté  
L-méthionine  
Polysorbate 80  
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 le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Un flacon d'Amsparity peut être conservé à des températures allant jusqu'à 30 °C pendant 30 jours maximum, à l'abri de la lumière. Après cette période, le flacon doit être jeté.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

1 étui avec 2 boîtes contenant chacune :

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

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1415/002

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

Date de première autorisation : 13 février 2020

Date du dernier renouvellement : 19 septembre 2024

## **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 <https://www.ema.europa.eu>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Amsparity 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

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

### Amsparity 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

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

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

### Excipients à effet notoire :

Amsparity 40 mg, solution injectable contient 0,16 mg de polysorbate 80 par seringue préremplie unidose et par stylo prérempli unidose de 0,8 ml, équivalant à 0,2 mg/ml de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable. (injection)

Solution limpide, incolore à brun très clair.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Polyarthrite rhumatoïde

Amsparity en association au méthotrexate est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, active chez les patients adultes lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux, 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.

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

Il a été démontré qu'Amsparity ralentit la progression des dommages articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

## Arthrite juvénile idiopathique

### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

Amsparity en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l’arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*). Amsparity peut être administré en monothérapie en cas d’intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée (pour l’efficacité en monothérapie voir rubrique 5.1). L’adalimumab n’a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.

### *Arthrite liée à l’enthésite*

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

## Spondyloarthrite axiale

### *Spondylarthrite ankylosante (SA)*

Amsparity est indiqué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

### *Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA*

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

## Rhumatisme psoriasique

Amsparity est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes lorsque la réponse à un traitement antérieur par antirhumatismal modificateur de la maladie a été inadéquate. Il a été démontré qu’Amsparity ralentit la progression des dommages 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

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

## Psoriasis en plaques pédiatrique

Amsparity 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

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

### Maladie de Crohn

Amsparity 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 ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

### Maladie de Crohn pédiatrique

Amsparity 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

Amsparity 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 ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

### Rectocolite hémorragique pédiatrique

Amsparity est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients pédiatriques (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

Amsparity 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 pédiatrique

Amsparity est indiqué dans le traitement de l'uvéite pédiatrique antérieure chronique non infectieuse chez les patients 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 Amsparity doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Amsparity est indiqué. Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Amsparity (voir rubrique 4.4). Une carte de rappel patient sera remise aux patients traités par Amsparity.

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

Pendant le traitement par Amsparity, 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’Amsparity 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 Amsparity.

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Amsparity. En ce qui concerne l’association aux traitements de fond antirhumatismaux 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 Amsparity 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 présentations d’Amsparity 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 similaire à celui observé avant l’interruption du traitement.

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

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

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

### *Psoriasis*

La posologie recommandée d’Amsparity pour débuter le traitement chez l’adulte est de 80 mg par voie sous-cutanée. La posologie se poursuivra une semaine après par 40 mg en voie sous-cutanée toutes les deux semaines.

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

Au-delà de 16 semaines, en cas de réponse insuffisante à Amsparity 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 deux semaines.

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

#### *Hidrosadénite suppurée*

Le schéma posologique recommandé d'Amsparity 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 (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour). Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Amsparity. Au cours du traitement par Amsparity, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions d'HS 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, Amsparity 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 présentations d'Amsparity peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

#### *Maladie de Crohn*

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

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Si un patient a arrêté le traitement par Amsparity et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Amsparity 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 par Amsparity 40 mg toutes les deux semaines est observée, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Amsparity 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 présentations d'Amsparity 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'Amsparity est de 160 mg à la semaine 0 (administrés sous forme de 4 injections de 40 mg par jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2 (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour). Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

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

Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement par Amsparity 40mg toutes les deux semaines est observée, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Amsparity 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 Amsparity ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais.

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

#### *Uvéite*

Chez les patients adultes atteints d'uvéite, la posologie recommandée d'Amsparity 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 Amsparity en monothérapie est limitée. Le traitement par Amsparity 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 Amsparity.

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

**Tableau 1.**

**Posologie d'Amsparity 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 de ladalimumab chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication.

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

*Arthrite liée à l'enthésite*

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

**Tableau 2.**

**Posologie d'Amsparity 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

Ladalimumab 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 présentations d'Amsparity peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

*Rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante*

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

*Psoriasis en plaques pédiatrique*

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

**Tableau 3.**  
**Posologie d’Amsparity chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques**

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

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

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

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

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

D’autres dosages et/ou présentations d’Amsparity 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’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’Amsparity est de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 en injection sous-cutanée.

Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Amsparity 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 Amsparity. Au cours du traitement par Amsparity, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions d’HS 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, Amsparity pourrait être réintroduit si nécessaire.

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

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

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

## *Maladie de Crohn pédiatrique*

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

**Tableau 4.**

### **Posologie d’Amsparity 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"> <li>• 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2</li> </ul> <p>S’il est nécessaire d’obtenir une réponse plus rapide au traitement et sachant que le risque d’événements indésirables peut être plus important avec une dose d’induction élevée, la posologie suivante peut être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2</li> </ul>	20 mg toutes les deux semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2</li> </ul> <p>S’il est nécessaire d’obtenir une réponse plus rapide au traitement et sachant que le risque d’événements indésirables peut être plus important avec une dose d’induction élevée, la posologie suivante peut être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2</li> </ul>	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 toutes les semaines
- ≥ 40 kg : 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines

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

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

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

## *Rectocolite hémorragique pédiatrique*

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

**Tableau 5.**

### **Posologie d’Amsparity chez les patients pédiatriques 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"> <li>• 80 mg à la semaine 0 (deux injections de 40 mg le jour de l’induction) et</li> <li>• 40 mg à la semaine 2 (une seule injection de 40 mg)</li> </ul>	40 mg toutes les deux semaines

Poids du patient	Dose d'induction	Dose d'entretien à partir de la semaine 4*
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 80 mg à la semaine 2 (deux injections de 40 mg le jour de l'injection)</li> </ul>	80 mg toutes les deux semaines

\* Pour les patients pédiatriques atteignant l'âge de 18 ans pendant le traitement par Amsparity, 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 de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

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

#### *Uvéite pédiatrique*

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

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

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

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

Lors de l'instauration du traitement par Amsparity, une dose de charge de 40 mg pour les patients ayant un poids < 30 kg ou de 80 mg pour ceux ayant un poids ≥ 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'Amsparity chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 5.2).

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

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

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

#### Mode d'administration

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

D'autres dosages et présentations d'Amsparity sont disponibles.

#### **4.3 Contre-indications**

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

Tuberculose active ou autres infections sévères telles que septicémie 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 et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

##### Infections

Les patients recevant des antagonistes du TNF sont plus prédisposés aux infections graves. Une fonction pulmonaire altérée peut augmenter le risque de développer des infections. Les patients doivent donc être surveillés étroitement afin de dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par Amsparity. 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 Amsparity ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections actives, y compris les infections chroniques ou localisées, tant que les infections 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, telles que histoplasmosse, coccidioidomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Amsparity doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement (voir *Autres infections opportunistes*).

Les patients chez développent une nouvelle infection au cours du traitement par Amsparity doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué. Lorsqu'un patient développe une nouvelle infection grave ou une septicémie, l'administration d'Amsparity 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 Amsparity chez des patients ayant des antécédents d'infection récidivante ou des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosupresseurs.

##### *Infections graves*

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

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

Avant l’instauration du traitement par Amsparity, 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 rappel patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut donner des résultats faux-négatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.

En cas de diagnostic d’une tuberculose active, le traitement par Amsparity 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, 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 Amsparity.

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

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

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

## *Autres infections opportunistes*

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

Chez les patients qui présentent des signes et symptômes tels que fièvre, malaise, perte de poids, sueurs, toux, dyspnée et/ou infiltrats pulmonaires ou une autre maladie systémique grave avec ou sans choc concomitant, une infection fongique invasive doit être suspectée ; dans ce cas, il convient d’arrêter immédiatement l’administration d’Amsparity. 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'initiation d'un traitement par Amsparity. 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 Amsparity, 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 associé à antagoniste du TNF pour prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, Amsparity doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement de support approprié doivent être initiés.

## Événements neurologiques

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

## Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves associées à l'adalimumab ont rarement été rapportées et des réactions allergiques non graves associées à l'adalimumab ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant de l'anaphylaxie 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'Amsparity doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

## Immunosuppression

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

## Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Dans la partie contrôlée des essais cliniques avec des antagoniste du TNF, il a été observé plus de cas de tumeurs malignes, y compris des lymphomes, chez les patients traités par un antagoniste du 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 antagoniste du TNF. De plus, il existe un contexte de risque accru de lymphome et de leucémie chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ancienne, et avec une activité inflammatoire importante, 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 tumeurs malignes chez les patients traités par antagoniste du 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 antagonistes du TNF (initiation du traitement à ou 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 tumeurs malignes rares généralement associés à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes ne peut être exclu chez l'enfant et l'adolescent traités par des antagonistes du 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 adalimumab. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution pathologique 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 azathioprine ou par 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 Amsparity 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 adalimumab est poursuivi après le développement d'une tumeur maligne. En conséquence, une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par adalimumab (voir rubrique 4.8).

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

Dans une étude clinique prospective évaluant l'emploi d'un autre antagoniste du TNF, l'infliximab, chez des patients atteints 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 antagoniste du TNF chez des patients atteints 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 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 antagonistes du TNF. Des événements indésirables du système hématologique comprenant des cytopénies médicalement significatives (par exemple, thrombocytopénie, leucopénie) ont été observés avec l'adalimumab. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils développent des signes ou des symptômes suggérant des dyscrasies sanguines (par exemple, fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur) sous Amsparity. L'arrêt du traitement par

Amsparity devra être envisagé chez les patients ayant des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

### Vaccinations

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

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

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

### Insuffisance cardiaque congestive

Dans un essai clinique mené avec un autre antagoniste duTNF, 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. Amsparity doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Amsparity est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Amsparity 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 Amsparity peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par adalimumab sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes suggérant un syndrome de type lupus à la suite d'un traitement par Amsparity et présente une réaction positive aux anticorps anti-ADN double brin, le traitement par Amsparity ne devra pas être poursuivi (voir rubrique 4.8).

### Administration simultanée de traitements de fond (DMARDs) biologiques ou antagonistes du TNF

Des infections graves ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre antagoniste du TNF, l'énanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'énanercept seul. En raison de la nature des événements indésirables observés avec le traitement par l'association énanercept et anakinra, des effets néfastes similaires peuvent aussi résulter de l'association d'anakinra et d'autres antagonistes du 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 DMARDs (par exemple, anakinra et abatacept) ou avec d'autres antagonistes du 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 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 Amsparity nécessitant une intervention

chirurgicale doit être attentivement surveillé afin de dépister des infections et des actions appropriées doivent être entreprises. L'expérience concernant la tolérance de l'adalimumab chez les patients opérés pour arthroplastie est limitée.

#### Occlusion du grêle

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

#### Sujets âgés

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

#### Population pédiatrique

Voir vaccinations ci-dessus.

#### Excipients à effet notoire

##### *Polysorbate*

Ce médicament contient du polysorbate 80. Amsparity 40 mg, solution injectable contient 0,16 mg de polysorbate 80 par seringue préremplie unidose et par stylo prérempli unidose de 0,8 ml, équivalant à 0,2 mg/ml de polysorbate 80. Le polysorbate 80 peut provoquer des réactions d'hypersensibilité.

##### *Sodium*

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

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

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

L'association d'Amsparity et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond (DMARDs) biologiques ou antagonistes du TNF »).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer

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

## 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 adalimumab au moins pendant le premier trimestre et 120 femmes présentant une PR ou une MC non traitées par 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 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 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 adalimumab et les femmes non traitées 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 aucune mortalité ou tumeur maligne n'a été rapportée. 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'une 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 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 pendant 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 équivalant 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, Amsparity 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'Amsparity (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) et des patients atteints de spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis, d’hidrosadénite suppurée et d’uvéite. Les études pivots contrôlées portaient sur 6 089 patients ayant reçu l’adalimumab et 3 801 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d’événements 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 septicémie, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations du VHB et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l’utilisation de l’adalimumab.

Des réactions hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont également été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopénie, d’anémie médullaire, des événements de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d’affections liées 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 tabulée des effets indésirables

La liste suivante des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l’expérience après commercialisation et est présentée par classe de systèmes d’organes 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**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Infections et infestations*	Très fréquent	Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhino-pharyngite et pneumonie herpétique virale)
	Fréquent	Infections systémiques (y compris septicémie, 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 simplex, 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 coccidioïdomykose, histoplasmose et infections à <i>Mycobacterium avium complex</i> ), infections bactériennes, infections oculaires, diverticulite <sup>1</sup>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)*	Fréquent	Cancer de la peau à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome malpighien spino-cellulaire), tumeur bénigne
	Peu fréquent	Lymphome**, tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde), mélanome**
	Rare	Leucémie <sup>1</sup>
	Fréquence indéterminée	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T <sup>1</sup> , carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) <sup>1</sup> , 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	Pancytopenie
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité, allergies (y compris allergie saisonnière)

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
	Peu fréquent	Sarcoïdose <sup>1</sup> , vascularite
	Rare	Anaphylaxie <sup>1</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Lipides augmentés
	Fréquent	Hypokaliémie, acide urique augmenté, sodium sanguin anormal, 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 cérébrovasculaire <sup>1</sup> , tremblements, neuropathie
	Rare	Sclérose en plaques, affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré) <sup>1</sup>
Affections oculaires	Fréquent	Troubles visuels, conjonctivite, blépharite, gonflement des yeux
	Peu fréquent	Diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges
	Peu fréquent	Surdité, acouphènes
Affections cardiaques*	Fréquent	Tachycardie
	Peu fréquent	Infarctus du myocarde <sup>1</sup> , arythmie, insuffisance cardiaque congestive
	Rare	Arrêt cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, bouffées de chaleur, hématomes
	Peu fréquent	Anévrysme de l'aorte, occlusion vasculaire, thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*	Fréquent	Asthme, dyspnée, toux
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire <sup>1</sup> , pneumopathie interstitielle diffuse, broncho-pneumopathie chronique obstructive, pneumopathie, épanchement pleural <sup>1</sup>
	Rare	Fibrose pulmonaire <sup>1</sup>
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées et vomissements

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, syndrome de Gougerot-Sjögren
	Peu fréquent	Pancréatite, dysphagie, œdème du visage
	Rare	Perforation intestinale <sup>1</sup>
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiasse biliaire, stéatose hépatique, hyperbilirubinémie
	Rare	Hépatite, réactivation du virus de l'hépatite B <sup>1</sup> , hépatite auto-immune <sup>1</sup>
	Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique <sup>1</sup>
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) <sup>1</sup> , urticaire, ecchymoses (y compris purpura), dermatite (y compris eczéma), onychoclasie, hyperhidrose, alopecie <sup>1</sup> , prurit
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes, cicatrice
	Rare	Érythème polymorphe <sup>1</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> , angiœdème <sup>1</sup> , vascularite cutanée <sup>1</sup> , réaction lichénoïde cutanée <sup>1</sup>
	Fréquence indéterminée	Aggravation des symptômes de dermatomyosite <sup>1</sup>
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 <sup>1</sup>
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
Problèmes 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 <sup>1</sup>
	Peu fréquent	Inflammation

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
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), lactate déshydrogénase sanguine augmentée
	Fréquence indéterminée	Augmentation du poids <sup>2</sup>
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

<sup>1</sup> comprenant les données des notifications spontanées

<sup>2</sup> 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 tolérance chez les patients atteints d'HS traités par adalimumab de façon hebdomadaire correspond au profil de sécurité tolérance connu de l'adalimumab.

### Uvéite

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

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### *Réactions au point d'injection*

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

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

Dans les études contrôlées et en ouvert avec l'adalimumab menées chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris des infections 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 exemple, histoplasmosse disséminée ou histoplasmosse extrapulmonaire, blastomycose, coccidioidomycose, pneumocystose, candidose,

aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente.

#### *Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs*

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patients-année lors des essais 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 patients-année lors des essais avec l'adalimumab chez les patients atteints de la maladie de Crohn pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques représentant une exposition de 80,0 patients-année lors d'un essai avec l'adalimumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique pédiatrique. Lors d'une étude avec l'adalimumab menée chez des patients pédiatriques atteints de rectocolite hémorragiques, aucun cas de cancer n'a été observé chez 93 patients pédiatriques représentant une exposition de 65,3 patients-années. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 60 patients pédiatriques représentant une exposition de 58,4 patients-année lors d'une étude avec l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéite pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais pivots chez l'adulte avec l'adalimumab d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, d'hidrosadénite 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 patients-année parmi les 5 291 patients traités par adalimumab, a été observé versus un taux de 6,3 (3,4 – 11,8) pour 1 000 patients-année 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 patients-année parmi les patients traités par adalimumab et de 3,2 (1,3 – 7,6) pour 1 000 patients-année 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 patients-année parmi les patients traités par adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patients-année parmi 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 patients-année parmi les patients traités par adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patients-année parmi les patients du groupe contrôle.

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

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

Après la mise sur le marché, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par 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 du système nerveux central.

#### *Événements hépatobiliaires*

Dans les essais contrôlés de phase III chez les patients de 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 adalimumab et chez 1,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans et les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, des élévations d'ALAT  $\geq 3 \times$  LSN sont survenues chez 6,1 % des patients traités par 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 à < 4 ans.

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

Dans l'essai de phase III de l'adalimumab chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn qui a évalué l'efficacité et le profil de tolérance de deux schémas posologiques d'entretien en fonction du poids corporel après un traitement d'induction ajusté au poids corporel 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 à l'inclusion.

Dans les essais contrôlés de phase III 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 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'essai de phase III d'adalimumab chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Dans les essais cliniques contrôlés de l'adalimumab (doses initiales de 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 suivies de 40 mg chaque semaine à partir de la semaine 4), chez les patients atteints d'hidrosadénite 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 adalimumab et 0,6 % des patients du groupe contrôle.

Dans les essais contrôlés de l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'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 adalimumab et les patients du groupe contrôle, des élévations d'ALAT  $\geq 3 \times$  LSN sont survenues chez 2,4 % des patients traités par adalimumab et 2,4 % des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique contrôlé de phase III de l'adalimumab mené chez des patients atteints de rectocolite hémorragique pédiatrique (N = 93) qui a évalué l'efficacité et la 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 x LSN sont survenues chez 1,1 % (1/93) des patients.

Dans les essais, 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, après la mise sur le marché, des insuffisances hépatiques ainsi que des affections 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 d'événements indésirables tumoraux et liés à des 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 limitant la dose n'a été observée dans les essais cliniques. La plus forte dose évaluée était constituée de doses intraveineuses répétées de 10 mg/kg, ce qui représente environ 15 fois la dose recommandée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

Amsparity est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://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<sub>50</sub> de 0,1-0,2 nM).

#### Effets pharmacodynamiques

Après traitement par adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des réactifs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C (CRP) et vitesse de sédimentation des erythrocytes [VSE]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration d'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 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'hidrosadénite 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 $\alpha$  a été observée. Des études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont mis en évidence une cicatrisation de la muqueuse chez les patients traités par adalimumab.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *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 tolérance 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 active modérée à sévère, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un 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 active modérée à sévère, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un DMARD 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 DMARD n'était autorisé.

L'étude III sur la PR a évalué 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, 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 active modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de DMARD 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 active modérée à sévère, 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 à la dose de 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate pour réduire les signes et symptômes et le taux de progression des dommages articulaires 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 d'évaluation principal des études I, II et III sur la PR et le critère d'évaluation secondaire de l'étude IV sur la PR étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24<sup>e</sup> ou la 26e semaine. Le critère d'évaluation 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 d'évaluation 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 d'évaluation 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 études 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 <sup>a**</sup> sur la PR		Étude II <sup>a**</sup> sur la PR		Étude III <sup>a**</sup> sur la PR	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo /MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> 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 %

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 40 mg d'adalimumab administré toutes les deux semaines

<sup>c</sup> 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 randomisés pour recevoir l'adalimumab 40 mg toutes les deux 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 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 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 de l'adalimumab et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et l'adalimumab seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 9).

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

Réponse	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MT X 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 10 4	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 10 4	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 10 4	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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 pour recevoir l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, 170 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 154 patients (90,6 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 127 patients (74,7 %) ont eu une réponse ACR 50 et 102 patients (60,0 %) ont eu une réponse ACR 70.

À la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association adalimumab/méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 (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 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 toutes les deux semaines 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 toutes les deux semaines 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.**  
**Modifications radiographiques moyennes sur 12 mois dans l'étude III sur la PR**

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

<sup>a</sup> méthotrexate

<sup>b</sup> intervalle de confiance à 95 % des différences de variations des scores entre méthotrexate et adalimumab.

<sup>c</sup> d'après les analyses de rang

<sup>d</sup> 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 modification 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	Valeur de <i>p</i> <sup>a</sup>	Valeur de <i>p</i> <sup>b</sup>	Valeur de <i>p</i> <sup>c</sup>
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	3,7	1,7 (1,0 – 2,4)	0,8 (0,4 – 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Score de	2,0	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> 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 (modification 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 à 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 modification 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'Evaluation de l'état de Santé (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal d'évaluation pré-spécifié à la 52<sup>e</sup> semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration de l'adalimumab ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6<sup>e</sup> 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 de l'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.

#### *Spondyloarthrite axiale*

#### Spondylarthrite ankylosante (SA)

L'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux 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 DMARDs 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 deux semaines par voie sous-cutanée 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 prématièrement en ouvert par 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines par voie sous-cutanée, et ont été ultérieurement considérés comme non-répondeurs dans les analyses statistiques de la phase en double aveugle.

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

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

Réponse	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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

<sup>a</sup> Evaluations de spondylarthrite ankylosante

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

#### Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

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

## Étude nr-axSpA I

Dans l'étude nr-axSpA I, l'adalimumab administré à la dose de 40 mg toutes les deux 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 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 DMARDs et 146 patients (79 %) par des AINS. La période en double aveugle a été suivie d'une période en ouvert au cours de laquelle les patients ont reçu l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines par voie sous-cutanée pendant 144 semaines supplémentaires. Les résultats à la semaine 12 ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de nr-axSpA active chez les patients traités par adalimumab comparativement au placebo (tableau 13).

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

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

<sup>a</sup> *Assessment of Spondyloarthritis International Society*

<sup>b</sup> *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

<sup>c</sup> *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

<sup>d</sup> Variation moyenne par rapport à la valeur initiale

<sup>e</sup> n = 91 placebo et n = 87 adalimumab

<sup>f</sup> Protéine C-réactive ultrasensible (mg/l)

<sup>g</sup> n = 73 placebo et n = 70 adalimumab

<sup>h</sup> *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

<sup>i</sup> n = 84 placebo et adalimumab

<sup>j</sup> 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 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 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 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.

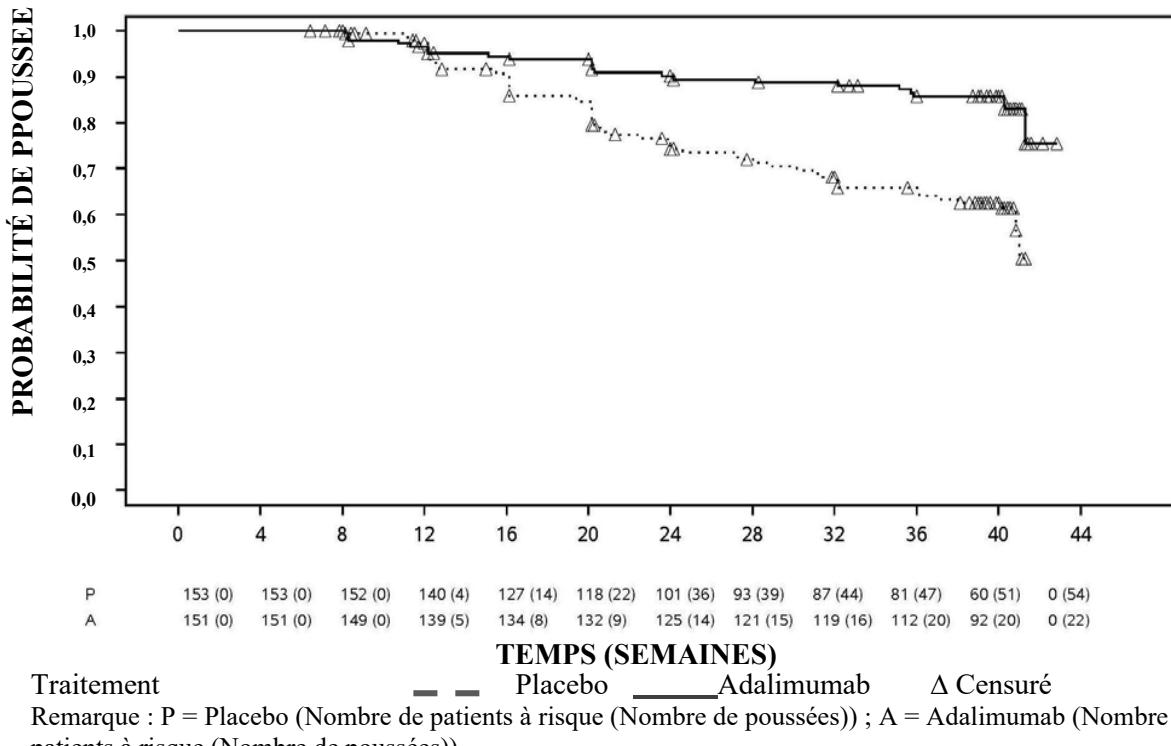
#### Étude nr-axSpA II

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  $\geq 2$  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 obtenu une rémission prolongée pendant au moins 12 semaines ( $N = 305$ ) ( $ASDAS < 1,3$  aux semaines 16, 20, 24 et 28) au cours de la période en ouvert, ont ensuite été randomisés soit pour poursuivre le traitement par adalimumab 40 mg toutes les deux semaines ( $N = 152$ ) soit pour recevoir un placebo ( $N = 153$ ) pendant 40 semaines supplémentaires dans le cadre d'une période en double aveugle, contrôlée contre placebo (durée totale de l'étude : 68 semaines). Les patients présentant une poussée de la maladie au cours de la période en double aveugle étaient autorisés à recevoir un traitement de secours par adalimumab 40 mg toutes les deux semaines pendant au moins 12 semaines.

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

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



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

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

**Tableau 14.**

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

Double aveugle Réponse à la semaine 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS <sup>a</sup> Rémission Partielle	26,8 %	42,1 %**
ASDAS <sup>c</sup> Maladie inactive	33,3 %	57,2 %***
Poussée partielle <sup>d</sup>	64,1 %	40,8 %***

<sup>a</sup> Assessment of Spondyloarthritis International Society

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

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

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

\*\*\*, \*\* Résultat statistiquement significatif à  $p < 0,001$  et  $< 0,01$  respectivement pour toutes les comparaisons entre 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) active modérée à sévère dans deux études contrôlées contre placebo, les études I et II sur le RP. Dans l'étude I sur le RP d'une durée de 24 semaines, on a traité 313 patients adultes qui avaient une réponse inadéquate à un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien, et parmi lesquels environ 50 % prenaient du méthotrexate. Dans l'étude II sur le RP d'une durée de 12 semaines, 100 patients qui présentaient une réponse inadéquate à un traitement de fond, ont été traités. À la fin des 2 études, 383 patients ont été recrutés dans une étude d'extension en ouvert, au cours de laquelle ils ont reçu 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines.

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

**Tableau 15.**

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

Réponse	Étude I sur le RP		Étude II sur le RP	
	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 comparaisons entre l'adalimumab et le placebo

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

N/A non applicable

Les réponses ACR dans l'étude I sur le RPs étaient identiques avec ou sans traitement concomitant par le méthotrexate. Les réponses ACR se sont maintenues jusqu'à 136 semaines au cours de l'étude d'extension en ouvert.

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

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

Chez 84 % des 102 patients traités par adalimumab et ne présentant pas de progression radiographique entre le début de l'étude et la semaine 48, cette absence de progression radiographique s'est poursuivie jusqu'au terme des 144 semaines de traitement. Comparativement au placebo, les patients sous adalimumab ont montré une amélioration statistiquement significative des capacités fonctionnelles évaluées par le HAQ et la *Short Form Health Survey* (SF-36) au bout de 24 semaines. Cette amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue jusqu'à la semaine 136 de l'étude d'extension en ouvert.

### *Psoriasis*

L'efficacité et la tolérance de l'adalimumab ont été étudiées lors d'études randomisées menées en double aveugle chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques chronique (intéressant  $\geq 10\%$  de la surface corporelle, avec un indice de sévérité PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)  $\geq 12$  ou  $\geq 10$ ) 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 sécurité de l'adalimumab ont également été étudiées chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques chronique 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 toutes les deux semaines 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 toutes les deux semaines. 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 toutes les deux semaines ou un placebo pendant 19 semaines supplémentaires. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 18,9 et le score PGA (*Physician's Global Assessment*, évaluation initiale globale du médecin) était compris entre « modéré » (53 % des sujets inclus) et « sévère » (41 %), voire « très sévère » (6 %).

L'étude II sur le psoriasis (CHAMPION) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab à celles du méthotrexate et d'un placebo chez 271 patients. Les patients ont reçu un placebo, une dose initiale de MTX à 7,5 mg, augmentée ensuite jusqu'à la semaine 12, la dose maximale étant de 25 mg, ou bien une dose initiale de 80 mg d'adalimumab suivie de 40 mg toutes les deux semaines (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

dosologie 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.

L'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**

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

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

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab *versus* placebo

**Tableau 17.**

**Étude II sur le psoriasis (CHAMPION) — Résultats d'efficacité à 16 semaines**

	<b>Placebo N = 53 n (%)</b>	<b>MTX N = 110 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 108 n (%)</b>
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA : clair/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab vs. placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab vs. méthotrexate

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab vs. méthotrexate

Dans l'étude I sur le psoriasis, 28 % des patients ayant présenté une réponse PASI 75 et randomisés à nouveau pour recevoir le placebo à la semaine 33 et 5 % de ceux poursuivant le traitement par adalimumab (p < 0,001), ont présenté « une diminution de la réponse appropriée » (score PASI entre la semaine 33 et la semaine 52 (inclus) se traduisant par une réponse < PASI 50 par rapport à l'inclusion, avec un minimum d'augmentation de 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33). Parmi les patients présentant une diminution de la réponse appropriée après la re-randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l'étude d'extension 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 les patients ayant dû augmenter les doses (de 40 mg toutes les deux semaines à 40 mg toutes les semaines) en raison d'une réponse PASI inférieure à 50 %, 26,4 % (92/349) et 37,8 % (132/349) des patients ont atteint une réponse PASI 75 à la semaine 12 et à la semaine 24, respectivement.

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

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

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

Critères	Semaine 16 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
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F clair/minimal et ≥ 2-grade d'amélioration (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Pourcentage de variation du NAPSI des ongles des mains total (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab vs. placebo

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

#### *Hidrosadénite suppurée*

La tolérance et l'efficacité d'adalimumab ont été évaluées au cours d'études randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre 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 adalimumab au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l'un des 3 groupes de traitement (adalimumab 40 mg toutes les semaines, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe adalimumab 40 mg toutes les semaines de la période B.

L'étude HS-II (PIONEER II) a évalué 326 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou l'adalimumab à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. 19,3 % des patients ont poursuivi pendant la durée de l'étude le traitement antibiotique oral qu'ils avaient à l'inclusion. Après 12 semaines de traitement, les patients traités par 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 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 (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, 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 répondants HiSCR dans le groupe adalimumab comparativement au groupe placebo. À la semaine 12 de l'étude HS-II, un pourcentage significativement plus élevé de patients a obtenu une réduction cliniquement significative de la douleur liée à l'HS (voir tableau 19). Les patients traités par 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
HiSCR <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> Chez tous les patients randomisés.

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

Comparé au placebo, des améliorations plus importantes entre l'inclusion et la semaine 12 ont été observées en termes de qualité de vie liée à la santé spécifique à la peau mesurée par l'indice de qualité de vie dermatologique (DLQI ; études HS-I et HS-II), de satisfaction globale du patient par rapport à son traitement médicamenteux mesurée par le questionnaire de satisfaction relative au traitement médicamenteux (*Treatment Satisfaction Questionnaire -medication*, 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 adalimumab 40 mg administré toutes les semaines, le taux 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<sup>a</sup> répondeurs HiSCR<sup>b</sup> aux semaines 24 et 36 après re-randomisation des traitements à la semaine 12, patients issus du groupe adalimumab 40 mg par semaine**

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

<sup>a</sup> Patients ayant présenté au moins une réponse partielle au traitement par adalimumab 40 mg par semaine après 12 semaines.

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

Parmi les patients présentant au moins une réponse partielle à la semaine 12 et traités en continu par 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 adalimumab 40 mg une fois par semaine pendant 96 semaines n'a identifié aucun nouveau signal de tolérance.

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

#### *Maladie de Crohn*

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées chez plus de 1 500 patients ayant une maladie de Crohn active modérée à sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn [*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)]  $\geq 220$  et  $\leq 450$ ) dans des études randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre 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 antagoniste du 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 pas conséquent 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, 40 mg chaque semaine ou un placebo pour une durée totale de 56 semaines. Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI  $\geq 70$ ) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément de ceux n'ayant pas présenté de réponse clinique à la semaine 4. La diminution progressive des corticoïdes était autorisée après la semaine 8.

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

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

	<b>Étude I sur la MC : patients naïfs d'infliximab</b>			<b>Étude II sur la MC : patients précédemment traités par l'infliximab</b>	
	<b>Placebo N = 74</b>	<b>Adalimumab 80/40 mg N = 75</b>	<b>Adalimumab 160/80 mg N = 76</b>	<b>Placebo N = 166</b>	<b>Adalimumab 160/80 mg N = 159</b>
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 *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 par antagoniste du 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 à un antagoniste du 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 22.**  
**Maintien de la rémission clinique et de la réponse clinique (pourcentage de patients)**

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

\* *p* < 0,001 pour l'adalimumab *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

\*\* *p* < 0,02 pour l'adalimumab *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

<sup>a</sup> 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 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 adalimumab 80/40 mg et 160/80 mg versus placebo et également aux semaines 26 et 56 dans l'étude III sur la MC dans tous les groupes traités par adalimumab versus placebo.

#### *Rectocolite hémorragique*

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

Dans l'étude I sur la rectocolite hémorragique (RCH), 390 patients naïfs d'antagoniste du TNF ont été randomisés pour recevoir soit un placebo aux semaines 0 et 2, soit 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2, soit 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivis de 40 mg à la semaine 2. Après la semaine 2, les patients des deux groupes adalimumab ont reçu 40 mg toutes les deux semaines. La rémission clinique (définie par un score Mayo  $\leq 2$  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 deux semaines et 246 patients ont reçu un placebo. Les résultats cliniques ont été évalués en termes d'induction d'une rémission à la semaine 8 et de maintien de la rémission à la semaine 52.

Les taux de rémission clinique versus placebo à la semaine 8 ont été significativement plus importants chez les patients ayant reçu un traitement d'induction par 160/80 mg d'adalimumab dans l'étude I sur la RCH (respectivement 18 % versus 9 %,  $p = 0,031$ ) et dans l'étude II sur la RCH (respectivement 17 % versus 9 %,  $p = 0,019$ ). Dans l'étude II sur la RCH, parmi les patients traités par 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
<b>Semaine 52</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Réponse clinique	18 %	30 %*
Rémission clinique	9 %	17 %*
Cicatrisation de la muqueuse	15 %	25 %*
Rémission sans corticoïdes depuis ≥ 90 jours <sup>a</sup>	6 %	13 %*
<b>Semaines 8 et 52</b>	<b>(N = 140)</b>	<b>(N = 150)</b>
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 par rapport à la valeur de base du score Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 % 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 versus placebo, comparaisons appariées des pourcentages

\*\* p < 0,001 pour l'adalimumab versus placebo, comparaisons appariées des pourcentages

<sup>a</sup> Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

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

Environ 40 % des patients de l'étude II sur la RCH étaient en échec à un traitement par antagoniste du TNF antérieur par l'infliximab. L'efficacité de l'adalimumab chez ces patients était moindre versus celle chez les patients naïfs d'antagoniste du TNF. Parmi les patients en échec à un traitement par antagoniste du 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 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 adalimumab comparé au bras placebo. Le nombre d'hospitalisations toutes causes confondues dans le groupe traité par adalimumab était de 0,18 par patient-année versus 0,26 par patient-année dans le groupe placebo et le nombre correspondant d'hospitalisations liées à la RCH était de 0,12 par patient-année versus 0,22 par patient-année.

#### Qualité de vie

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

## *Uvéite*

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

L'étude UV I a évalué 217 patients présentant une uvéite active malgré un traitement par corticoïdes (prednisone par voie orale à la dose de 10 à 60 mg/jour). Au moment de l'inclusion dans l'étude, tous les patients ont reçu une dose standardisée de 60 mg/jour de prednisone pendant deux semaines, progressivement réduite selon un schéma 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 pour contrôler leur maladie. La dose de corticoïdes était progressivement réduite selon un schéma imposé jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie à la semaine 19.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les deux études était le « délai de survenue de la rechute ». La rechute était définie par un résultat composite basé sur la présence de lésions vasculaires rétinien et/ou choriorétiniennes inflammatoires, le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, l'inflammation vitrénne 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 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 <sup>a</sup>	IC à 95 % pour le HR <sup>a</sup>	Valeur de p <sup>b</sup>
<b>Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 6 dans l'étude UV I</b>						
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
<b>Délai de survenue de la rechute à ou après la semaine 2 dans l'étude UV II</b>						
Analyse principale (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39 ; 0,84	0,004

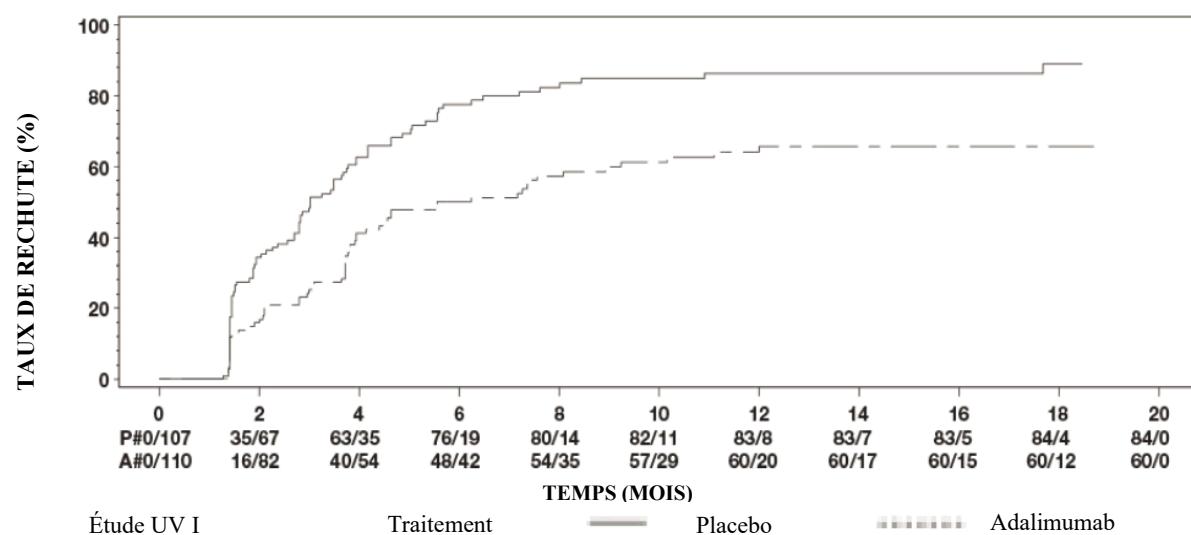
Remarque : la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

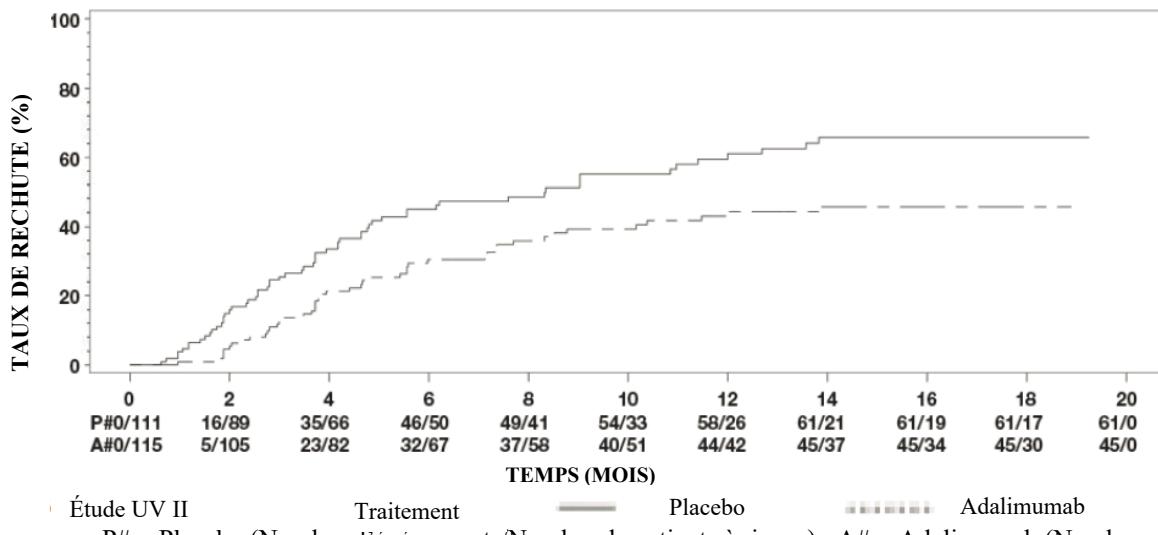
<sup>a</sup> HR pour l'adalimumab *versus* placebo par une analyse de régression à risque proportionnel ajusté sur le traitement.

<sup>b</sup> Valeur de p bilatérale selon le test de log-rank.

<sup>c</sup> NE = non estimable. Moins de la moitié des patients à risque ont présenté un événement.

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





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

Dans l'étude UV I, des différences statistiquement significatives en faveur de l'adalimumab versus placebo ont été observées pour chaque composante du critère de rechute. Dans l'étude UV II, des différences statistiquement significatives ont été observées 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 d'efficacité primaires. Sur les 364 patients restants, 269 patients évaluables (74%) ont été traités pendant 78 semaines en ouvert par 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 vitréenne 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 généralement avec ces résultats, mais le nombre de sujets inscrits a diminué après cette période. En général, 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 adalimumab.

### Qualité de vie

Les résultats rapportés par les patients en termes de 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 liés à la vision n'étaient pas numériquement en faveur de l'adalimumab pour la vision des couleurs dans l'étude UV I et pour la vision des couleurs, la vision périphérique et la vision de près dans l'étude UV II.

### Immunogénicité

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

## Population pédiatrique

### *Arthrite juvénile idiopathique (AJI)*

### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)*

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

#### AJIp I

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

**Tableau 25.**

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

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

Les patients présentant une réponse ACR 30 pédiatrique en semaine 16 étaient éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle (DA) et ils ont reçu l'adalimumab à raison de 24 mg/m<sup>2</sup> 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 26.**

**Réponses ACR 30 Pédiatrique dans l'étude de l'AJI**

Strate	MTX	Sans MTX
Phase		
Pré-inclusion en ouvert de 16 semaines		
Réponse ACR 30 Péd. (n/N)	94,1 % (80/85)	74,4 % (64/86)
Résultats d'efficacité		
Phase en double aveugle de 32 semaines	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)
	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)

Straté	MTX		Sans MTX	
Phase				
Poussées de la maladie à la fin des 32 semaines <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Délai médian jusqu'à une poussée de la maladie	> 32 semaines	20 semaines	> 32 semaines	14 semaines

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

<sup>b</sup>  $p = 0,015$

<sup>c</sup>  $p = 0,031$

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 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).

## AIIp 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 l'adalimumab à la dose de 24 mg/m<sup>2</sup> 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 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 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 pédiatrique*

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 du 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 adalimumab 0,8 mg/kg toutes les deux semaines par rapport aux patients randomisés dans le groupe adalimumab 0,4 mg/kg toutes les deux semaines ou le MTX.

**Tableau 27.**  
**Psoriasis en plaques pédiatrique — Résultats d'efficacité à 16 semaines**

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

<sup>a</sup> MTX = méthotrexate

<sup>b</sup> p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup> p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

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

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

#### *Hidrosadénite suppurée de l'adolescent*

Il n'existe pas d'essai clinique conduit avec l'adalimumab chez des adolescents atteints d'HS. L'efficacité de l'adalimumab pour le traitement des adolescents atteints d'HS est prédictive 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 pédiatrique*

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  $\geq 40$  kg) chez 192 patients pédiatriques 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  $\geq 40$  kg et respectivement 80 mg et 40 mg pour les patients de poids  $< 40$  kg.

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

**Tableau 28.**  
**Schéma posologique d'entretien**

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

#### Résultats d'efficacité

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la rémission clinique à la semaine 26, définie par un score PCDAI  $\leq 10$ .

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 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*
<b>Semaine 26</b>			
Rémission clinique	38,7 %	28,4 %	0,075
Réponse clinique	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Semaine 52</b>			
Rémission clinique	33,3 %	23,2 %	0,100
Réponse clinique	41,9 %	28,4 %	0,038

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

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

	Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines	Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines	Valeur de <i>p</i> <sup>1</sup>
<b>Arrêt des corticoïdes</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Semaine 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semaine 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Arrêt des immunomodulateurs<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fermeture des fistules<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Semaine 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semaine 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> Valeur de *p* pour la comparaison dose standard *versus* dose faible.

<sup>2</sup> Le traitement immunosupresseur 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

<sup>3</sup> 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 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 pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée chez 93 patients pédiatriques 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, les 16 patients restants ayant participé à la période d'induction 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  $\geq$  2 points et  $\geq$  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. Avant un amendement de l'étude, 12 patients supplémentaires 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 de confirmation de l'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  $\leq 2$  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  $\leq 2$  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**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Dose maximale de 160 mg à la semaine 0/placebo à la semaine 1</b> <b>N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup></b> <b>Dose maximale de 160 mg à la semaine 0 et à la semaine 1</b> <b>N = 47</b>
Rémission clinique	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> 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  $\geq 3$  points et  $\geq 30\%$  par rapport à l'inclusion) chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8, la cicatrisation de la muqueuse (définie comme un sous-score endoscopique Mayo  $\leq 1$ ) 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 32).

**Tableau 32.**  
**Résultats d'efficacité à 52 semaines**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Dose maximale de 40 mg</b> <b>1 semaine sur 2</b> <b>N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup></b> <b>Dose maximale de 40 mg</b> <b>chaque semaine</b> <b>N = 31</b>
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 <sup>c</sup>	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine

<sup>c</sup> Pour les patients recevant un traitement concomitant par corticoïdes à l'inclusion

Remarque : les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou qui ont été randomisés pour recevoir un traitement de réinduction ou d'entretien ont été considérés comme non répondeurs d'après les critères d'évaluation de la semaine 52

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

	<b>Semaine 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Dose maximale de 160 mg à la semaine 0/placebo à la semaine 1</b> <b>N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup></b> <b>Dose maximale de 160 mg à la semaine 0 et à la semaine 1</b> <b>N = 47</b>
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 %)
	<b>Semaine 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup></b> <b>Dose maximale de 40 mg</b> <b>1 semaine sur 2</b> <b>N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>e</sup></b> <b>Dose maximale de 40 mg</b> <b>chaque semaine</b> <b>N = 31</b>
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 %)
--	----------------	----------------

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> 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

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines

<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine

Remarque 1 : les deux groupes du traitement d'induction ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6

Remarque 2 : pour les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 8, les critères d'évaluation sont considérés comme n'étant pas atteints

Remarque 3 : les patients dont les valeurs étaient manquantes à la semaine 52 ou qui ont été randomisés pour recevoir un traitement de réinduction ou d'entretien ont été considérés comme non répondeurs d'après les critères d'évaluation de la semaine 52

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

### *Qualité de vie*

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

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

### *Uvéite pédiatrique*

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 ≥ 30 kg) toutes les deux semaines en association avec leur dose initiale de méthotrexate.

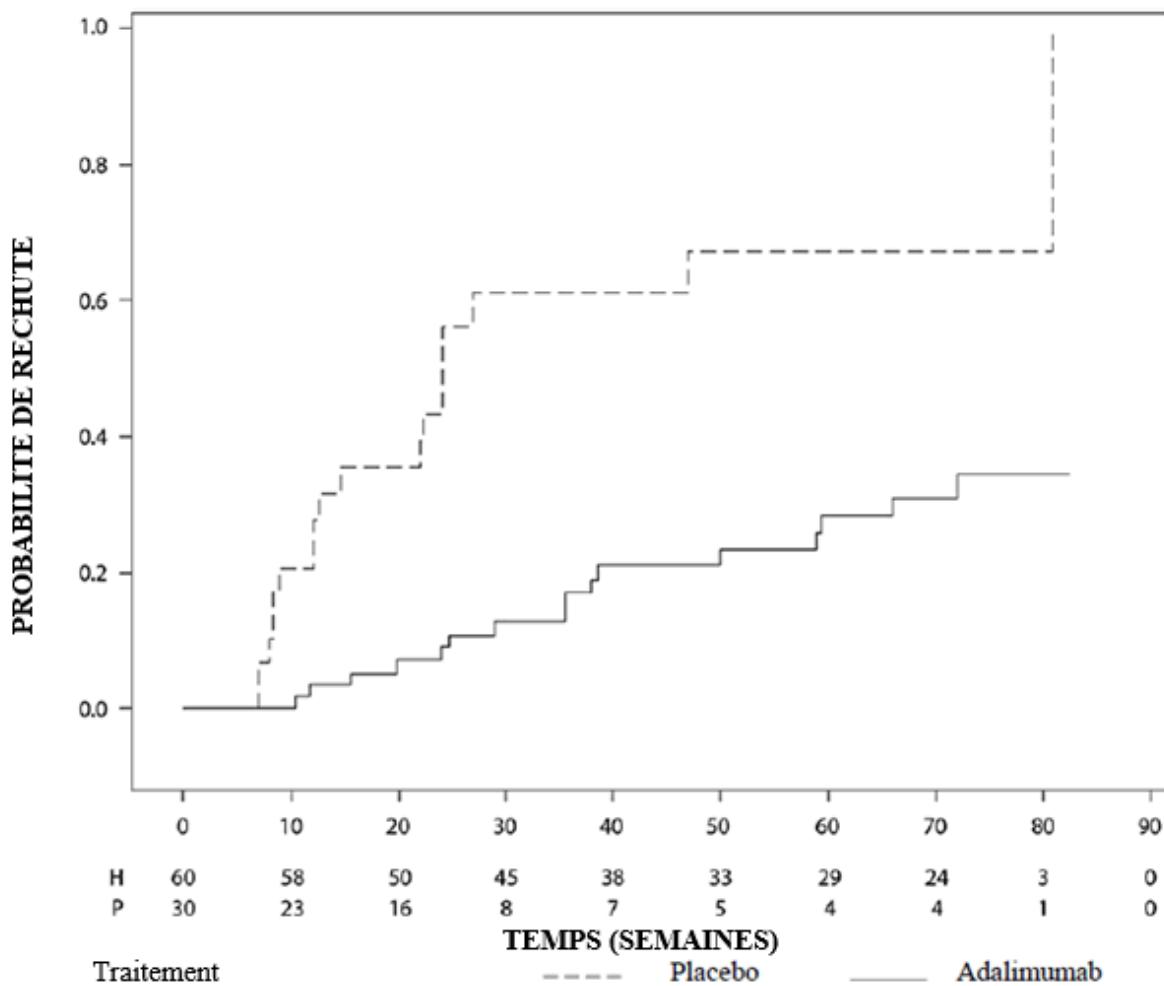
Le critère d'évaluation principal était le « délai de survenue de la rechute ». Les critères déterminant la rechute étaient une aggravation ou l'absence prolongée d'amélioration de l'inflammation oculaire, une amélioration partielle avec le développement de comorbidités oculaires prolongées ou l'aggravation 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 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'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 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 résiduelles moyennes à l'état d'équilibre étaient de l'ordre d'environ 5 µg/ml (sans méthotrexate) et de 8 à 9 µg/ml (avec méthotrexate). Les concentrations sériques résiduelles 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/m<sup>2</sup> (maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées des semaines 20 à 48) était 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/m<sup>2</sup>, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre était de 6,0 ± 6,1 µg/ml (CV 101 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par 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/m<sup>2</sup> (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) était de 8,8 ± 6,6 µg/ml lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par 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 spondyloarthrite 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 résiduelle moyenne à l'état d'équilibre était de 5 µg/ml pendant le traitement par 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en monothérapie.

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

Chez les patients adultes atteints d'hidrosadénite 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 sérielles résiduelles d'adalimumab d'environ 7 à 8 µg/ml à la semaine 2 et à la semaine 4. Au cours du traitement par adalimumab 40 mg par semaine, les concentrations sérielles résiduelles moyennes à l'état d'équilibre, de la semaine 12 jusqu'à la semaine 36, étaient d'environ 8 à 10 µg/ml.

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

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la dose de charge de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0 suivie de 40 mg d'adalimumab à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sérielles résiduelles 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 sérielles résiduelles d'adalimumab d'environ 12 µg/ml pendant la période d'induction. Des concentrations résiduelles 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 étaient de  $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  chez les patients de poids  $\geq 40 \text{ kg}$  (160/80 mg) et de  $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  chez les patients de poids  $< 40 \text{ kg}$  (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 adalimumab toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Chez les patients dont le schéma posologique est passé de toutes les deux semaines à toutes les semaines, les concentrations sériques moyennes ( $\pm$  ET) de l'adalimumab à la semaine 52 étaient 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 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 résiduelles d'adalimumab d'environ 12  $\mu\text{g/ml}$  pendant la période d'induction. Des concentrations résiduelles 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 patients pédiatriques 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'uvéite, la dose de charge 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 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'uvéite pédiatrique a été prédite en utilisant une modélisation pharmacocinétique de population et une simulation basée sur la pharmacocinétique observée dans différentes indications pédiatriques (psoriasis pédiatrique, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn pédiatrique et arthrite liée à l'enthésite). Aucune donnée d'exposition clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Les expositions prévisibles indiquent qu'en l'absence de méthotrexate, une dose de charge peut entraîner une augmentation initiale de l'exposition systémique.

Une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont prédit une exposition et une efficacité comparables chez les patients traités par 80 mg toutes les deux semaines en comparaison avec 40 mg toutes les semaines (y compris les patients adultes atteints de PR, HS, RCH, MC ou Ps, les adolescents atteints d'HS, et les patients pédiatriques  $\geq 40 \text{ kg}$  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 pédiatrique 50. La concentration plasmatique d'adalimumab apparente produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR pédiatrique 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 – 17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de foeto-toxicité de l'adalimumab. Ni une étude du pouvoir carcinogène, ni une évaluation standard sur la fertilité et la toxicité post-natale n'ont été effectuées avec l'adalimumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

L-histidine  
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté  
Saccharose  
Édétate disodique dihydraté  
L-méthionine  
Polysorbate 80  
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'Amsparity peut être maintenue à des températures allant jusqu'à 30 °C pendant 30 jours maximum à l'abri de la lumière. Après cette période, la seringue ou le stylo doit être jeté(e).

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

### Amsparity 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

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

Boîtes de :

- 1 seringue préremplie (0,8 ml de solution stérile) avec 2 tampons d'alcool, sous plaquette.
- 2 seringues préremplies (0,8 ml de solution stérile) avec 2 tampons d'alcool, chaque seringue préremplie est sous plaquette.
- 4 seringues préremplies (0,8 ml de solution stérile) avec 4 tampons d'alcool, chaque seringue préremplie est sous plaquette.
- 6 seringues préremplies (0,8 ml de solution stérile) avec 6 tampons d'alcool, chaque seringue préremplie est sous plaquette.

### Amsparity 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

Amsparity 40 mg, solution injectable en stylo prérempli à usage unique, contenant une seringue préremplie. La seringue présente dans le stylo est en verre de type I munie d'un bouchon-piston (caoutchouc chlorobutyle) et d'une aiguille avec un capuchon protecteur (élastomère thermoplastique).

Boîtes de :

- 1 stylo prérempli (0,8 ml de solution stérile) avec 2 tampons d'alcool.
- 2 stylos préremplis (0,8 ml de solution stérile) avec 2 tampons d'alcool.
- 4 stylos préremplis (0,8 ml de solution stérile) avec 4 tampons d'alcool.
- 6 stylos préremplis (0,8 ml de solution stérile) avec 6 tampons d'alcool.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### Amsparity 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

EU/1/19/1415/003

EU/1/19/1415/004

EU/1/19/1415/005

EU/1/19/1415/006

### Amsparity 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/19/1415/007

EU/1/19/1415/008

EU/1/19/1415/009

EU/1/19/1415/010

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

Date de première autorisation : 13 février 2020

Date du dernier renouvellement : 19 septembre 2024

## **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 <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE 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 DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET  
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Wyeth BioPharma  
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
One Burtt Road  
Andover, MA 01810  
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgique

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR  
LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET  
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

La carte de rappel patient (adulte et enfant) contient les éléments clés suivants :

- Les infections, y compris la tuberculose
- Les cancers
- Les affections du système nerveux
- Les vaccinations

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amsparity 20 mg, solution injectable en seringue préremplie  
adalimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, édétate disodique dihydraté, L-méthionine, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables. [Voir la notice pour plus d'informations.](#)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
2 seringues préremplies  
2 tampons d'alcool

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

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 MISE EN GARDE SPÉCIALE, 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1415/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Amsparity 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 THERMOSOUDÉS**

**CONTRE-ÉTIQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amsparity 20 mg, solution injectable en seringue préremplie  
adalimumab

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Pour les conditions de conservation, voir la notice.

À usage unique.

Usage pédiatrique

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Amsparity 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**

20 mg/0,4 ml

**6. AUTRE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

### **EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amsparity 40 mg/0,8 ml, solution injectable  
adalimumab

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

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

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, édétate disodique dihydraté, L-méthionine, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables. [Voir la notice pour plus d'informations.](#)

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**Solution injectable**

Contient 2 boîtes, chacune pour une injection unique

**Chaque boîte contient :**

- 1 flacon
- 1 seringue pour injection stérile
- 1 aiguille stérile
- 1 adaptateur stérile pour flacon
- 2 tampons d'alcool

#### **5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

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 MISE EN GARDE SPÉCIALE, 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1415/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Amsparity 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****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amsparity 40 mg/0,8 ml, solution injectable  
adalimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, édétate disodique dihydraté, L-méthionine, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables. [Voir la notice pour plus d'informations.](#)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

1 flacon  
1 seringue pour injection stérile  
1 aiguille stérile  
1 adaptateur stérile pour flacon  
2 tampons d'alcool

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

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 MISE EN GARDE SPÉCIALE, 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1415/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Amsparity 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. AUTRE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

### **EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amsparity 40 mg, solution injectable en seringue préremplie  
adalimumab

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

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

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, édétate disodique dihydraté, L-méthionine, polysorbate 80 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

#### **5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

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 MISE EN GARDE SPÉCIALE, 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1415/003  
EU/1/19/1415/004  
EU/1/19/1415/005  
EU/1/19/1415/006

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Amsparity 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 THERMOSOUDÉS**

**CONTRE-ÉTIQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amsparity 40 mg, solution injectable en seringue préremplie  
adalimumab

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Pour les conditions de conservation, voir la notice.

A usage unique

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Amsparity 40 mg, solution injectable  
adalimumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

40 mg/0,8 ml

**6. AUTRE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

### **EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amsparity 40 mg, solution injectable en stylo prérempli  
adalimumab

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

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

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, édétate disodique dihydraté, L-méthionine, polysorbate 80 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

#### **5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

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 MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1415/007  
EU/1/19/1415/008  
EU/1/19/1415/009  
EU/1/19/1415/010

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Amsparity 40 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU STYLO**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Amsparity 40 mg, solution injectable  
adalimumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

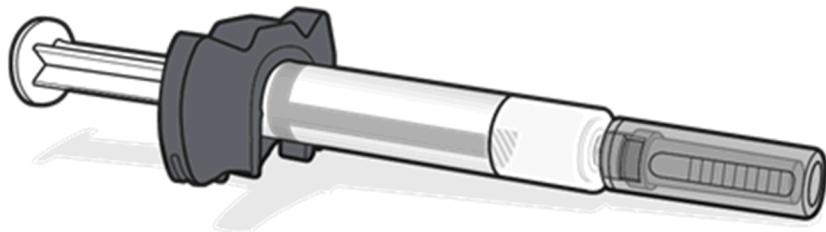
40 mg/0,8 ml

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Amsparity 20 mg, solution injectable en seringue préremplie Adalimumab



**Veuillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant n'utilise ce médicament car elle contient des informations importantes.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Le médecin de votre enfant vous remettra également une carte de rappel patient qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on administre Amsparity à votre enfant et pendant le traitement. Vous ou votre enfant devez conserver cette carte de rappel patient.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin de votre enfant ou le pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit uniquement 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 au 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'Amsparity et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant n'utilise Amsparity
3. Comment utiliser Amsparity
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Amsparity
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Amsparity et dans quels cas est-il utilisé

Amsparity contient la substance active adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (défense) de votre enfant.

Amsparity est destiné au traitement des maladies inflammatoires décrites ci-dessous :

- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
- arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent
- 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

Le principe actif dans Amsparity, 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 $\alpha$ ) 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 $\alpha$ , Amsparity bloque cette action et 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.

Amsparity est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements de fond tels que du méthotrexate. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Amsparity pour traiter son arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

### Arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent

L'arthrite liée à l'enthésite pédiatrique est une maladie inflammatoire des articulations et des points d'attache entre les tendons et les os.

Amsparity est utilisé pour traiter l'arthrite liée à l'enthésite chez les enfants et les adolescents âgés 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 assez bien, votre enfant peut recevoir Amsparity pour traiter son arthrite liée à l'enthésite.

### Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau inflammatoire qui provoque la formation de plaques squameuses rouges croûteuses couvertes d'écaillles 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.

Amsparity 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 de l'intestin.

Amsparity est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans.

Si votre enfant est atteint de la maladie de Crohn, on lui prescrira d'abord d'autres médicaments. Si la réponse de votre enfant à ces médicaments n'est pas assez bonne, on lui prescrira Amsparity afin d'atténuer les signes et symptômes de sa maladie de Crohn.

### Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant 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). Amsparity agit en réduisant cette inflammation.

Amsparity est utilisé pour traiter l'uvéite chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de l'âge de 2 ans lorsque l'inflammation affecte la partie avant de l'œil.

Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres médicaments. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Amsparity pour réduire les signes et symptômes de sa maladie.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant n'utilise Amsparity**

### **N'utilisez jamais Amsparity**

- 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 présente une infection grave, y compris une tuberculose active, une septicémie (empoisonnement du sang) ou des infections opportunistes (infections inhabituelles associées à un système immunitaire affaibli). Il est important de signaler au médecin de votre enfant si votre enfant présente des symptômes d'infections, par exemple, de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires (voir « Avertissements et précautions »).
- Si votre enfant souffre d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer le médecin de votre enfant si votre enfant a ou a eu des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous au médecin de votre enfant ou au pharmacien avant d'utiliser Amsparity.

Il est primordial que vous et le médecin de votre enfant conserviez le nom de marque et le numéro de lot du médicament de votre enfant.

### Réactions allergiques

- Si votre enfant présente des réactions allergiques avec des symptômes tels qu'oppression dans la poitrine, respiration sifflante, sensations vertigineuses, gonflement ou éruption cutanée, arrêtez les injections d'Amsparity 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 jambe), consultez le médecin de votre enfant avant de commencer Amsparity. En cas de doute, veuillez contacter le médecin de votre enfant.
- Votre enfant peut développer plus facilement des infections au cours du traitement par Amsparity. Ce risque peut augmenter si votre enfant a des problèmes au niveau des poumons. Ces infections peuvent être graves et inclure tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries, ou autres infections opportunistes (agents infectieux inhabituels), et septicémie (empoisonnement du sang). Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer le pronostic vital. Il est important de prévenir le médecin de votre enfant si votre enfant présente des symptômes tels que de la fièvre, s'il a des plaies, s'il se sent fatigué ou s'il a des problèmes dentaires. Le médecin de votre enfant peut recommander d'arrêter temporairement Amsparity.

### 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 débuter le traitement par Amsparity. 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 rappel patient de votre enfant.

- Il est très important de dire au médecin de votre enfant 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 Amsparity.
- 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 le médecin de votre enfant immédiatement.

#### Voyage/infection récurrente

- Avertissez le médecin de votre enfant si votre enfant a habité ou voyagé dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmose, coccidioidomycose ou blastomycose sont endémiques (détectées).
- Informez le médecin de votre enfant si votre enfant a eu des infections qui reviennent à plusieurs reprises ou d'autres problèmes de santé qui augmentent le risque d'infection.
- Vous et le médecin de votre enfant devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque votre enfant est traité par Amsparity. Il est important de signaler au médecin de votre enfant si votre enfant présente des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

#### Hépatite B

- Informez le médecin de votre enfant si votre enfant est porteur du virus de l'hépatite B (VHB), s'il a une infection active par le VHB 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. L'adalimumab peut réactiver l'infection par le VHB chez les personnes porteuses du virus. Dans de rares cas, particulièrement si votre enfant prend d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection par le VHB peut menacer le pronostic vital.

#### Intervention chirurgicale ou dentaire

- Si votre enfant doit subir une intervention chirurgicale ou dentaire, informez le médecin de votre enfant qu'il est traité par Amsparity. Le médecin de votre enfant peut recommander d'arrêter temporairement Amsparity.

#### Maladie démyélinisante

- Si votre enfant a ou développe une maladie démyélinisante (une maladie qui affecte la gaine isolante entourant les nerfs, telle que la sclérose en plaques), le médecin de votre enfant évaluera s'il doit recevoir ou continuer de recevoir Amsparity. 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.

#### Vaccination

- Certains vaccins contiennent des formes vivantes mais affaiblies de bactéries ou de virus pathogènes qui peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Amsparity. Vérifiez avec le médecin de votre enfant avant toute vaccination de votre enfant. Il est recommandé, si possible, que les enfants aient reçu les vaccinations prévues pour leur âge avant le début du traitement par Amsparity. Si votre fille a reçu Amsparity 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'Amsparity reçue par votre fille pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de son bébé et aux autres professionnels de santé que votre fille a reçu Amsparity pendant sa grossesse ; ils pourront ainsi décider quand son bébé devra recevoir ses vaccins.

### Troubles cardiaques

- Il est important d'informer le médecin de votre enfant si votre enfant a ou a eu des problèmes cardiaques graves. Si votre enfant a une insuffisance cardiaque légère et est traité par Amsparity, ses troubles cardiaques doivent être surveillés attentivement par le médecin de votre enfant. S'il développe de nouveaux symptômes ou si ceux de l'insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple, essoufflement ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement le médecin de votre enfant.

### Fièvre, contusions, saignement ou aspect pâle

- Chez certains patients, l'organisme n'arrive plus à produire suffisamment de globules sanguins qui aident à lutter contre les infections ou 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 le médecin de votre enfant. 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 adalimumab ou par d'autres anti-TNF $\alpha$ . 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 et une leucémie (cancers qui touchent les globules sanguins et la moelle osseuse). Si votre enfant est traité par Amsparity, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme rare et sévère de lymphome a été observée chez des patients prenant l'adalimumab. Certains de ces patients étaient également traités par les médicaments azathioprine ou mercaptopurine. Indiquez au médecin de votre enfant si votre enfant prend de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Amsparity.
- De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant l'adalimumab. Si de nouvelles zones de peau lésée apparaissent pendant ou après le traitement ou si des marques existantes ou des zones lésées changent d'apparence, dites-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 traitée par un autre anti-TNF $\alpha$ . Si votre enfant souffre de BPCO ou est un gros fumeur, vous devriez discuter avec le médecin de votre enfant si un traitement par un anti-TNF $\alpha$  est adapté pour votre enfant.

### Maladie auto-immune

- Dans de rares cas, le traitement par Amsparity peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez le médecin de votre enfant si des symptômes tels qu'une éruption cutanée persistante inexpliquée, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

### **Autres médicaments et Amsparity**

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

Amsparity peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond antirhumatismaux (par exemple, sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticoïdes ou médicaments contre la douleur, y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Votre enfant ne doit pas prendre Amsparity en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept en raison du risque accru d'infection grave. L'association de ladalimumab et d'autres antagonistes du TNF avec l'anakinra ou l'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 posez des questions, consultez le médecin de votre enfant.

### **Grossesse et allaitement**

Votre fille doit envisager l'utilisation d'une contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement par Amsparity.

Si votre fille est enceinte, si elle pense être enceinte ou planifie une grossesse, demandez conseil à son médecin avant de prendre ce médicament.

Amsparity 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 ladalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu dadalimumab pendant la grossesse.

Amsparity peut être utilisé pendant l'allaitement.

Si votre fille reçoit Amsparity 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 Amsparity pendant sa grossesse et ceci, avant que son bébé ne reçoive ses vaccins. Pour plus d'informations concernant les vaccins, voir rubrique « Avertissements et précautions ».

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Amsparity peut avoir une influence mineure sur l'aptitude de votre enfant à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations d'étourdissement (vertiges) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Amsparity.

### **Amsparity contient du polysorbate 80**

Ce médicament contient 0,08 mg de polysorbate 80 par seringue préremplie unidose de 0,4 ml, équivalent à 0,2 mg/ml de polysorbate 80. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si votre enfant a déjà présenté une allergie.

### **Amsparity contient du 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 ».

## **3. Comment utiliser Amsparity**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications du médecin de votre enfant, de l'infirmier/ère ou du pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

Les doses recommandées d'Amsparity pour chacune des indications approuvées sont présentées dans le tableau ci-dessous. Le médecin de votre enfant pourra prescrire un autre dosage d'Amsparity si votre enfant a besoin d'une dose différente.

Amsparity est injecté sous la peau (voie sous-cutanée).

<b>Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Combien et à quelle fréquence prendre Amsparity ?</b>	<b>Commentaires</b>
Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus	40 mg toutes les deux semaines	Sans objet
Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 10 kg à moins de 30 kg	20 mg toutes les deux semaines	Sans objet

<b>Arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Combien et à quelle fréquence prendre Amsparity ?</b>	<b>Commentaires</b>
Enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant 30 kg et plus	40 mg toutes les deux semaines	Sans objet
Enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg	20 mg toutes les deux semaines	Sans objet

<b>Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Combien et à quelle fréquence prendre Amsparity ?</b>	<b>Commentaires</b>
Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus	Dose initiale de 40 mg suivie d'une dose de 40 mg une semaine plus tard.  Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines.	Sans objet
Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg	Dose initiale de 20 mg suivie d'une dose de 20 mg une semaine plus tard.  Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines.	Sans objet

<b>Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Combien et à quelle fréquence prendre Amsparity ?</b>	<b>Commentaires</b>
Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant 40 kg et plus	<p>Dose initiale de 80 mg suivie d'une dose de 40 mg deux semaines plus tard.</p> <p>S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, le médecin de votre enfant pourra lui prescrire une dose initiale de 160 mg suivie d'une dose de 80 mg deux semaines plus tard.</p> <p>Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines.</p>	Le médecin de votre enfant pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.
Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg	<p>Dose initiale de 40 mg suivie d'une dose de 20 mg deux semaines plus tard.</p> <p>S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, le médecin pourra prescrire une dose initiale de 80 mg suivie d'une dose de 40 mg deux semaines plus tard.</p> <p>Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines.</p>	Le médecin de votre enfant pourra augmenter la fréquence de la dose à 20 mg toutes les semaines.

<b>Uvéite chez l'enfant et l'adolescent</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Combien et à quelle fréquence prendre Amsparity ?</b>	<b>Commentaires</b>
Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant moins de 30 kg	20 mg toutes les deux semaines	Le médecin de votre enfant pourra prescrire une dose initiale de 40 mg qui sera administrée une semaine avant le début de la dose usuelle de 20 mg toutes les deux semaines. Amsparity est recommandé en
Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus	40 mg toutes les deux semaines	Le médecin de votre enfant pourra prescrire une dose initiale de 80 mg qui sera administrée une semaine avant le début de la dose usuelle de 40 mg toutes les deux semaines. Amsparity est recommandé en

## **Mode et voie d'administration**

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

**Des instructions détaillées sur la façon d'injecter Amsparity, les instructions d'utilisation, sont fournies à la fin de cette notice.**

### **Si vous avez utilisé plus d'Amsparity que vous n'auriez dû**

Si vous injectez accidentellement Amsparity à votre enfant plus souvent que vous ne l'auriez dû, appelez le médecin de votre enfant ou le pharmacien et expliquez-lui que votre enfant en a pris plus que nécessaire. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

### **Si vous oubliez d'utiliser Amsparity**

Si vous oubliez de faire une injection d'Amsparity à votre enfant, vous devez lui injecter Amsparity dès que vous vous en rendez compte. Puis, injectez à votre enfant la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

### **Si votre enfant arrête d'utiliser Amsparity**

La décision d'arrêter d'utiliser Amsparity 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 au 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 modérés. Cependant, certains peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets indésirables peuvent survenir au moins encore 4 mois après la dernière injection d'Amsparity.

**Vous devez consulter un médecin en urgence** si vous remarquez l'un des signes suivants :

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réaction allergique ;
- 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 le médecin de votre enfant dès que possible** si vous constatez l'un des effets suivants :

- signes et symptômes d'infection tels que fièvre, nausées, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant, sensation de faiblesse ou de fatigue ou toux ;
- symptômes de problèmes nerveux tels que picotements, engourdissement, vision double, ou faiblesse des bras ou des jambes ;
- signes de cancer de la peau tels qu'une bosse ou une plaie ouverte qui ne cicatrice pas ;
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les signes et symptômes décrits ci-dessus peuvent représenter les effets indésirables listés ci-dessous, qui ont été observés avec l'adalimumab :

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (au ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- éruption cutanée ;
- douleurs dans les muscles ou les articulations.

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections des voies urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière) ;
- déshydratation ;
- troubles de l'humeur (y compris dépression) ;
- anxiété ;
- sommeil difficile ;
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement ;
- migraine ;
- symptômes de compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes) ;
- troubles de la vision ;
- inflammation oculaire ;
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux ;
- vertiges (sensation d'étourdissement) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- bouffées de chaleur ;
- hématome (gonflement solide avec sang coagulé) ;
- toux ;
- asthme ;
- essoufflement ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonnement, brûlure gastrique) ;
- reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse des yeux et de la bouche) ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée avec démangeaisons ;
- contusions ;
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;

- apparition ou aggravation d'un psoriasis ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (accumulation de liquide dans l'organisme qui provoque le gonflement des tissus affectés) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou de contusions ;
- mauvaise cicatrisation.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections opportunistes (inhabituelles) (incluant la tuberculose et d'autres infections) qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée ;
- infections neurologiques (y compris méningite virale) ;
- infections oculaires ;
- infections bactériennes ;
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin) ;
- cancer, y compris cancer qui affecte le système lymphatique (lymphome) et mélanome (un type de cancer de la peau) ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent une maladie appelée sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements (frissons) ;
- neuropathie (atteinte nerveuse) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- vision double ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que battements de cœur manqués ;
- 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 entraînant un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale) ;
- inflammation du pancréas qui provoque une douleur intense dans l'abdomen et le dos ;
- difficulté à avaler ;
- œdème du visage (gonflement du visage) ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose du foie (accumulation de graisse dans les cellules hépatiques) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (trouble immunitaire comprenant inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes) ;
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques (tels qu'inflammation du nerf optique de l'œil et syndrome de Guillain-Barré, une maladie 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 la paroi de l'intestin) ;
- hépatite (inflammation du foie) ;
- réactivation de l'infection par le 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 (réaction menaçant le pronostic vital avec symptômes pseudo-grippaux et éruption cutanée avec cloques) ;
- œdème du visage (gonflement du visage) avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (éruption cutanée inflammatoire de la peau) ;
- syndrome de type lupus ;
- angioédème (gonflement localisé de la peau) ;
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons) ;

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (cancer du sang rare souvent mortel) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpès-virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau.
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire) ;
- prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

Certains effets indésirables observés avec l'adalimumab ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examens sanguins. Ils incluent :

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- taux faibles de globules blancs ;
- taux faibles de globules rouges ;
- élévation des taux de lipides dans le sang ;
- élévation des enzymes hépatiques.

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevés de globules blancs ;
- taux faibles de plaquettes ;
- élévation des taux d'acide urique dans le sang ;
- taux anormaux de sodium dans le sang ;
- taux faibles de calcium dans le sang ;
- taux faibles de phosphate dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux élevés de lactate déshydrogénase dans le sang ;

- présence d'anticorps dans le sang ;
- taux faible de potassium dans le sang.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- taux élevés de bilirubine (test sanguin du foie).

**Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Amsparity**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette/la plaquette/la boîte après EXP.

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.

#### Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, en voyage), une seringue préremplie d'Amsparity peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une durée maximale de 30 jours, en la protégeant de la lumière. Après avoir été retirée du réfrigérateur pour être conservée à température ambiante, la seringue **doit être utilisée dans les 30 jours ou jetée**, même si elle est remise au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle la seringue a été retirée la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle elle doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez au médecin de votre enfant ou au 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 Amsparity**

La substance active est l'adalimumab.

Les autres composants sont : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, édétate disodique dihydraté, L-méthionine, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Amsparity contient du polysorbate 80 » et « Amsparity contient du sodium »).

## **Comment se présente Amsparity en seringue préremplie et contenu de l'emballage extérieur**

Amsparity 20 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage pédiatrique est présenté sous forme de solution stérile de 20 mg d'adalimumab dissous dans 0,4 ml de solution.

La seringue préremplie d'Amsparity est une seringue en verre contenant une solution d'adalimumab limpide, incolore à brun très clair.

La seringue préremplie d'Amsparity est présentée dans une boîte contenant 2 seringues préremplies avec 2 tampons d'alcool.

Amsparity est disponible en flacon, en seringue préremplie et/ou en stylo prérempli.

## **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

## **Fabricant**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 201 100

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург SARL,  
Клон България  
Tel: +359 2 970 4333

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**  
Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**  
Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0) 52 11 400

**Slovenská Republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

## **INSTRUCTIONS D'UTILISATION**

Amsparity (adalimumab)

20 mg

Seringue préremplie unidose, pour injection sous-cutanée

**Gardez cette notice. Ces instructions expliquent, étape par étape, comment préparer et administrer une injection.**

**Conservez la seringue préremplie d'Amsparity au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.**

**Conservez la seringue préremplie d'Amsparity dans l'emballage d'origine jusqu'à son utilisation pour la protéger des rayons directs du soleil.**

**Si nécessaire, par exemple lorsque vous et votre enfant voyagez, vous pouvez conserver la seringue préremplie d'Amsparity à température ambiante jusqu'à 30°C jusqu'à 30 jours.**

**Conservez Amsparity, le matériel d'injection et les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

Amsparity pour injection se présente comme une seringue préremplie à usage unique jetable contenant une dose unique de médicament.

**N'essayez pas** d'injecter Amsparity à votre enfant avant d'avoir lu et compris les instructions d'utilisation. Si le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien de votre enfant décide que vous pouvez lui faire des injections d'Amsparity à la maison, vous devriez recevoir une formation sur la bonne façon de préparer et d'injecter Amsparity.

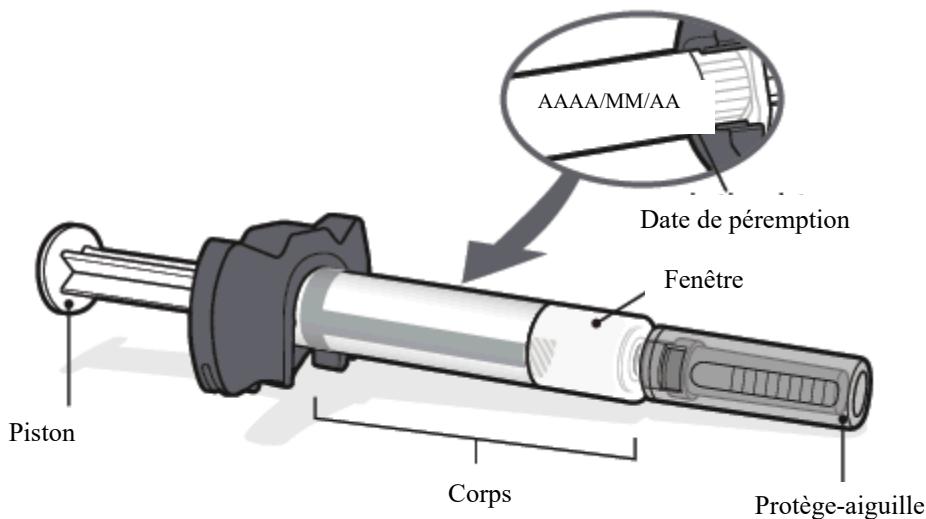
Il est également important de parler au médecin, à l'infirmier/ère ou au pharmacien de votre enfant pour vous assurer que vous comprenez bien les instructions de dosage d'Amsparity de votre enfant. Pour vous aider à vous rappeler quand injecter Amsparity, vous pouvez l'indiquer sur votre calendrier à l'avance. Parlez au médecin, à l'infirmier/ère ou au pharmacien de votre enfant si vous avez des questions sur la bonne façon d'injecter Amsparity.

Après une formation adéquate, l'injection d'Amsparity peut être administrée par votre enfant ou par une autre personne, par exemple un membre de la famille ou un ami.

### **1. Matériel dont vous avez besoin**

- Pour chaque injection d'Amsparity, vous aurez besoin du matériel suivant. Trouvez une surface propre et plane sur laquelle placer le matériel.
  - 1 seringue préremplie d'Amsparity dans un plateau, à l'intérieur de la boîte
  - 1 tampon d'alcool, à l'intérieur de la boîte
  - 1 boule de coton ou compresse (non incluse dans la boîte Amsparity)
  - Un réceptacle destiné aux objets tranchants et pointus approprié (non inclus dans la boîte Amsparity).

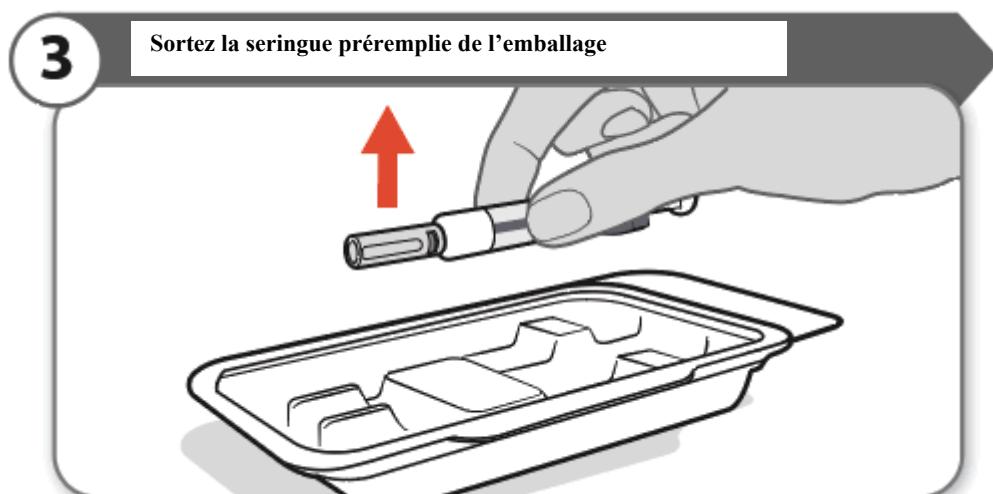
**Important :** Si vous avez des questions sur la seringue préremplie ou sur le médicament Amsparity de votre enfant, parlez-en au médecin, à l'infirmier/ère ou au pharmacien de votre enfant.



## 2. Préparation

- Sortez la boîte Amsparity du réfrigérateur.
- Ouvrez la boîte et sortez le plateau contenant la seringue préremplie.
- Inspectez la boîte et le plateau ; **ne pas** utiliser si :
  - la date de péremption est dépassée
  - il a été congelé ou décongelé
  - il est tombé, même s'il n'a pas l'air endommagé
  - il a été sorti du réfrigérateur pendant plus de 30 jours
  - il semble endommagé
  - les scellés sur la nouvelle boîte sont brisés.
- Si l'une de ces conditions s'applique, jetez la seringue préremplie de la même manière qu'une seringue usagée. Vous aurez besoin d'une nouvelle seringue préremplie pour faire l'injection à votre enfant.
- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et séchez-les complètement.

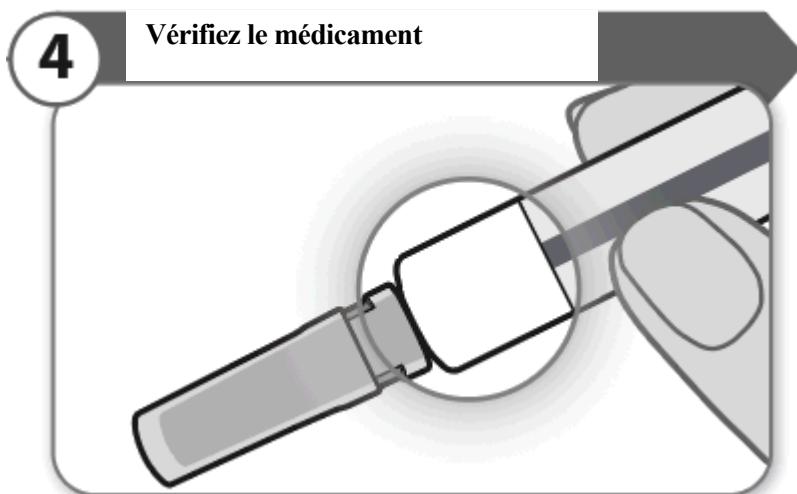
Pour toutes questions à propos de votre médicament, interrogez le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien de votre enfant.



- Retirez le sceau en papier du plateau.
- Retirez 1 seringue préremplie du plateau et remettez au réfrigérateur la boîte d'origine avec les seringues préremplies inutilisées.

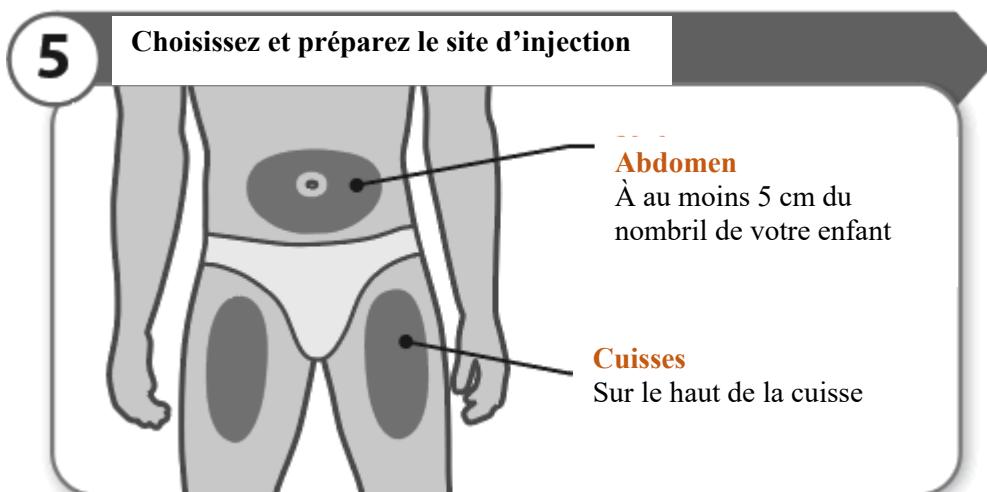
- **N'utilisez pas** la seringue si elle semble endommagée.
- La seringue préremplie peut être utilisée dès la sortie du réfrigérateur.
- Vous constaterez peut-être que l'utilisation de la seringue préremplie à la température ambiante réduit la douleur ou l'inconfort. Laissez la seringue préremplie à température ambiante à l'abri de la lumière directe du soleil pendant 15 à 30 minutes avant l'injection à votre enfant.
- **Ne retirez pas** le protège-aiguille de la seringue préremplie avant d'être prêt à procéder à l'injection.

**Tenez toujours la seringue préremplie par le corps de la seringue pour éviter de l'endommager.**

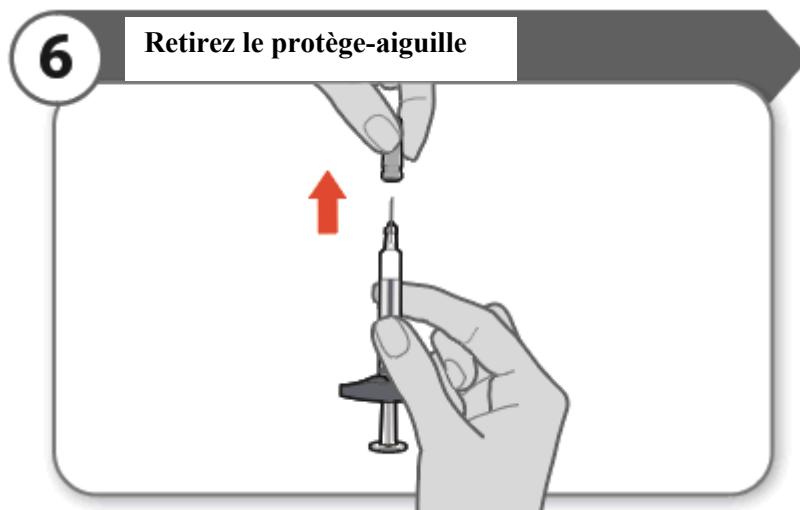


- Inspectez attentivement le médicament de votre enfant grâce à la fenêtre.
- Inclinez doucement la seringue préremplie d'avant en arrière pour vérifier le médicament
- **N'agitez pas** la seringue préremplie. L'agitation peut endommager le médicament de votre enfant.
- Assurez-vous que le médicament contenu dans la seringue préremplie est limpide et incolore à brun très clair et exempt de flocons ou de particules. Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air dans la fenêtre. **N'essayez pas** d'éliminer les bulles d'air.

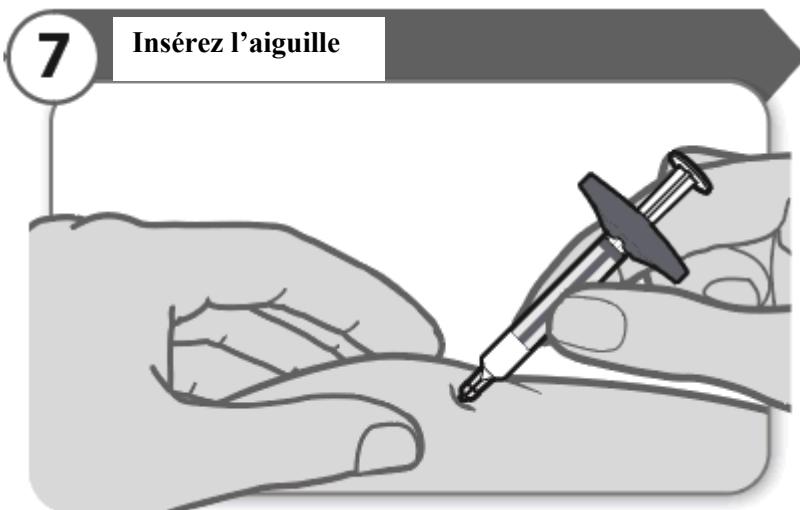
Pour toutes questions à propos du médicament de votre enfant, interrogez le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien de votre enfant.



- Choisissez un site différent à chaque fois que vous faites une injection à votre enfant.
- **N'injectez pas** dans les zones osseuses ou les zones de la peau de votre enfant qui sont contusionnées, rouges, douloureuses (sensibles) ou indurées. Évitez d'injecter dans les zones comportant des cicatrices ou des vergetures.
  - Si votre enfant souffre de psoriasis, **n'injectez pas** directement dans des plaques ou lésions cutanées en relief, épaisses, rouges ou squameuses de la peau de votre enfant.
- **N'injectez pas** à travers les vêtements de votre enfant.
- Nettoyez le site d'injection avec le tampon d'alcool.
- Laissez sécher le site d'injection.

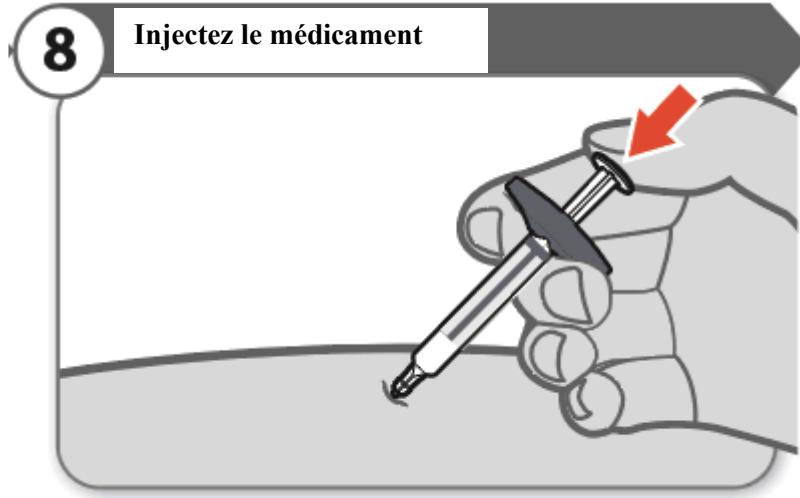


- Tenez la seringue préremplie par le corps de la seringue. Lorsque vous êtes prêt à procéder à l'injection, retirez avec précaution le protège-aiguille en veillant à ne pas vous piquer.
  - Il est normal de voir quelques gouttes de médicament à l'extrémité de l'aiguille lorsque vous retirez le protège-aiguille.
  - Jetez le protège-aiguille dans un réceptacle destiné aux objets tranchants et pointus.
- Remarque :** soyez prudent lorsque vous manipulez la seringue préremplie pour éviter une blessure accidentelle par piqûre d'aiguille.

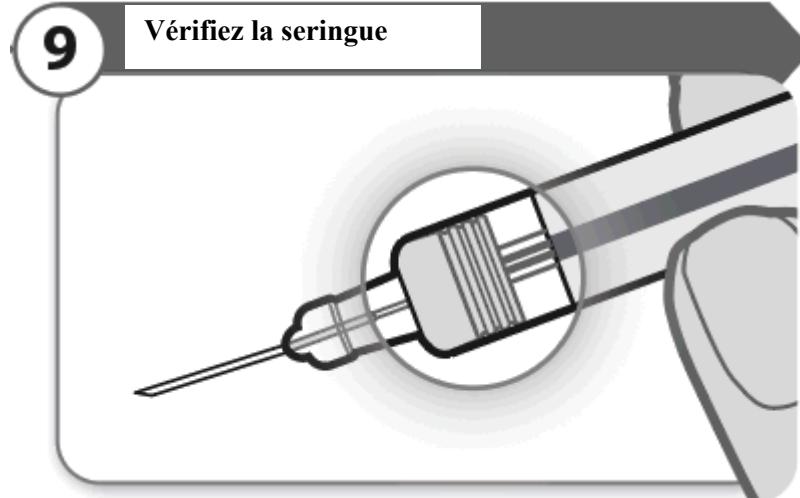


- Pincez délicatement un pli de la zone nettoyée du site d'injection.
- Insérez l'aiguille jusqu'au bout dans la peau, selon un angle de 45 degrés, comme illustré.
- Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau pincée.

**Important : Ne réinsérez pas** l'aiguille dans la peau de votre enfant. Si l'aiguille a déjà été insérée dans la peau et que vous changez d'avis quant à l'endroit où vous devez injecter, vous aurez besoin d'une seringue préremplie de remplacement.



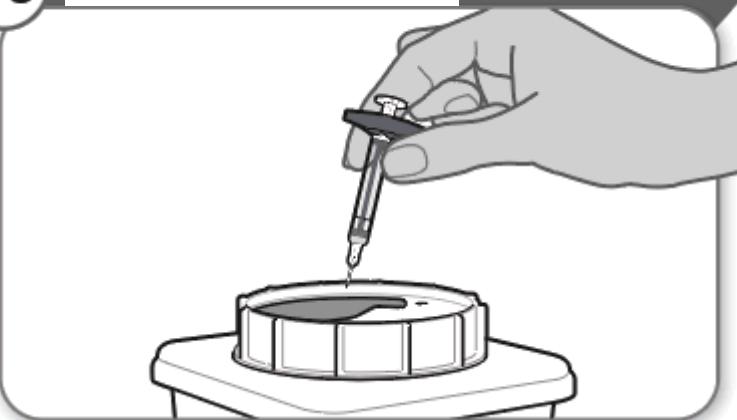
- En appliquant une pression lente et constante, poussez la tige du piston jusqu'au bout, jusqu'à ce que le corps soit vide. Il faut habituellement 2 à 5 secondes pour administrer la dose.  
**Remarque :** il est recommandé de maintenir la seringue préremplie dans la peau pendant 5 secondes supplémentaires après que le piston ait été complètement enfoncé.
- Retirez l'aiguille de la peau en la tenant selon le même angle que pour l'insertion.



- Vérifiez que le médicament de votre enfant s'est complètement vidé de la seringue préremplie.
  - **Ne jamais réinsérer l'aiguille.**
  - **Ne jamais recapuchonner l'aiguille.**
- Remarque :** si le bouchon gris n'est pas dans la position indiquée, il se peut que vous n'ayez pas injecté tout le médicament de votre enfant. Parlez-en immédiatement au médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien de votre enfant.

**10**

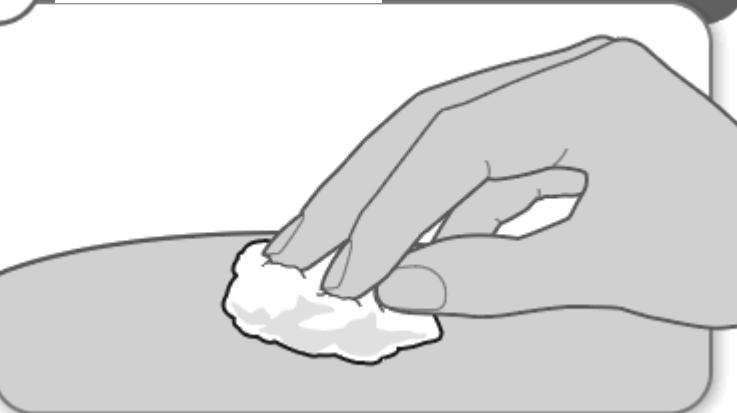
Jetez la seringue utilisée



- Jetez la seringue immédiatement selon les instructions du médecin, de l'infirmier/ère ou du pharmacien de votre enfant et conformément aux lois locales relatives à la santé et à la sécurité.

**11**

Après l'injection



- Examinez attentivement le site d'injection de votre enfant. En cas de saignement, utilisez une boule de coton ou une compresse propre pour appuyer légèrement sur la zone d'injection pendant quelques secondes.
- **Ne frottez pas** le site.  
**Remarque :** conservez les seringues inutilisées au réfrigérateur dans leur boîte d'origine.

Voir au verso

Notice : Information du patient

## **Notice : Information du patient**

### **Amsparity 40 mg/0,8 ml, solution injectable adalimumab**

**Veuillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant n'utilise ce médicament car elle contient des informations importantes.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Le médecin de votre enfant vous remettra également une carte de rappel patient qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on administre Amsparity à votre enfant et pendant le traitement. Vous ou votre enfant devez conserver cette carte de rappel patient.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin de votre enfant ou le pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit uniquement 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 au 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'Amsparity et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant n'utilise Amsparity
3. Comment utiliser Amsparity
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Amsparity
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Amsparity et dans quels cas est-il utilisé**

Amsparity contient la substance active adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (défense) de votre enfant.

Amsparity est destiné au traitement des maladies inflammatoires décrites ci-dessous :

- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
- arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent
- psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent
- hidrosadénite suppurée chez l'adolescent
- maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent
- rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent
- uvéite chez l'enfant et l'adolescent

Le principe actif dans Amsparity, 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 $\alpha$ ) 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 $\alpha$ , Amsparity bloque cette action et 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.

Amsparity est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements de fond tels que du méthotrexate. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Amsparity pour traiter son arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

### Arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent

L'arthrite liée à l'enthésite pédiatrique est une maladie inflammatoire des articulations et des points d'attache entre les tendons et les os.

Amsparity est utilisé pour traiter l'arthrite liée à l'enthésite chez les enfants et les adolescents âgés 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 assez bien, votre enfant peut recevoir Amsparity pour traiter son arthrite liée à l'enthésite.

### Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau inflammatoire qui provoque la formation de plaques squameuses rouges croûteuses couvertes d'écaillles argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaississement 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.

Amsparity est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans pour lesquels un traitement topique et les photothérapies n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

### Hidrosadénite suppurée chez l'adolescent

L'hidrosadénite suppurée (également appelée maladie de Verneuil ou acné inverse) 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'aine et les fesses. Des cicatrices peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Amsparity est utilisé pour traiter l'hidrosadénite suppurée chez l'adolescent à partir de 12 ans. Amsparity peut réduire le nombre de nodules et d'abcès de votre enfant, et la douleur souvent associée à la maladie. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres médicaments. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant recevra Amsparity.

### Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire de l'intestin.

Amsparity est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans.

Si votre enfant est atteint de la maladie de Crohn, on lui prescrira d'abord d'autres médicaments. Si la réponse de votre enfant à ces médicaments n'est pas assez bonne, on lui prescrira Amsparity afin d'atténuer les signes et symptômes de sa maladie de Crohn.

## Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin. Amsparity 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 Amsparity 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. 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). Amsparity agit en réduisant cette inflammation.

Amsparity est utilisé pour traiter l'uvéite chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de l'âge de 2 ans lorsque l'inflammation affecte la partie avant de l'œil.

Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres médicaments. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Amsparity pour réduire les signes et symptômes de sa maladie.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant n'utilise Amsparity**

### **N'utilisez jamais Amsparity**

- 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 présente une infection grave, y compris une tuberculose active, une septicémie (empoisonnement du sang) ou des infections opportunistes (infections inhabituelles associées à un système immunitaire affaibli). Il est important de signaler au médecin de votre enfant si votre enfant présente des symptômes d'infections, par exemple, de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires (voir « Avertissements et précautions »).
- Si votre enfant souffre d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer le médecin de votre enfant si votre enfant a ou a eu des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous au médecin de votre enfant ou au pharmacien avant d'utiliser Amsparity.

Il est primordial que vous et le médecin de votre enfant conserviez le nom de marque et le numéro de lot du médicament de votre enfant.

### Réactions allergiques

- Si votre enfant présente des réactions allergiques avec des symptômes tels qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, une sensation vertigineuse, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Amsparity 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 jambe), consultez le médecin de votre enfant avant de commencer Amsparity. En cas de doute, veuillez contacter le médecin de votre enfant.
- Votre enfant peut développer plus facilement des infections au cours du traitement par Amsparity. Ce risque peut augmenter si votre enfant a des problèmes au niveau des poumons. Ces infections peuvent être graves et inclure tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries, ou autres infections opportunistes (agents infectieux inhabituels), et septicémie (empoisonnement du sang). Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer le pronostic vital. Il est important de prévenir le médecin de votre enfant si votre enfant présente des symptômes tels que de la fièvre, s'il a des plaies, s'il se sent fatigué ou s'il a des problèmes dentaires. Le médecin de votre enfant peut recommander d'arrêter temporairement Amsparity.

## 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 débuter le traitement par Amsparity. 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 rappel patient de votre enfant.
- Il est très important de dire au médecin de votre enfant 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 Amsparity.
- 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 le médecin de votre enfant immédiatement.

## Voyage/infection récurrente

- Avertissez le médecin de votre enfant si votre enfant a habité ou voyagé dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmose, coccidioidomycose ou blastomycose sont endémiques (détectées).
- Informez le médecin de votre enfant si votre enfant a eu des infections qui reviennent à plusieurs reprises ou d'autres problèmes de santé qui augmentent le risque d'infection.
- Vous et le médecin de votre enfant devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque votre enfant est traité par Amsparity. Il est important de signaler au médecin de votre enfant si votre enfant présente des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

## Hépatite B

- Informez le médecin de votre enfant si votre enfant est porteur du virus de l'hépatite B (VHB), s'il a une infection active par le VHB 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. L'adalimumab peut réactiver l'infection par le VHB chez les personnes porteuses du virus. Dans

de rares cas, particulièrement si votre enfant prend d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection par le VHB peut menacer le pronostic vital.

### Intervention chirurgicale ou dentaire

- Si votre enfant doit subir une intervention chirurgicale ou dentaire, informez le médecin de votre enfant qu'il est traité par Amsparity. Le médecin de votre enfant peut recommander d'arrêter temporairement Amsparity.

### Maladie démyélinisante

- Si votre enfant a ou développe une maladie démyélinisante (une maladie qui affecte la gaine isolante entourant les nerfs, telle que la sclérose en plaques), le médecin de votre enfant évaluera s'il doit recevoir ou continuer de recevoir Amsparity. 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.

### Vaccination

- Certains vaccins contiennent des formes vivantes mais affaiblies de bactéries ou de virus pathogènes qui peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Amsparity. Vérifiez avec le médecin de votre enfant avant toute vaccination de votre enfant. Il est recommandé, si possible, que les enfants aient reçu les vaccinations prévues pour leur âge avant le début du traitement par Amsparity. Si votre fille a reçu Amsparity 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'Amsparity reçue par votre fille pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de son bébé et aux autres professionnels de santé que votre fille a reçu Amsparity pendant sa grossesse ; ils pourront ainsi décider quand son bébé devra recevoir ses vaccins.

### Troubles cardiaques

- Il est important d'informer le médecin de votre enfant si votre enfant a ou a eu des problèmes cardiaques graves. Si votre enfant a une insuffisance cardiaque légère et est traité par Amsparity, ses troubles cardiaques doivent être surveillés attentivement par le médecin de votre enfant. S'il développe de nouveaux symptômes ou si ceux de l'insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple, essoufflement ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement le médecin de votre enfant.

### Fièvre, contusions, saignement ou aspect pâle

- Chez certains patients, l'organisme n'arrive plus à produire suffisamment de globules sanguins qui aident à lutter contre les infections ou 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 le médecin de votre enfant. 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 adalimumab ou par d'autres anti-TNFα. 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 et une leucémie (cancers qui touchent les globules sanguins et la moelle osseuse). Si votre enfant est traité par Amsparity, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme rare et sévère de lymphome a été observée chez des patients prenant l'adalimumab. Certains de ces

patients étaient également traités par les médicaments azathioprine ou mercaptopurine. Indiquez au médecin de votre enfant si votre enfant prend de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Amsparity.

- De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant de l'adalimumab. Si de nouvelles zones de peau lésée apparaissent pendant ou après le traitement ou si des marques existantes ou des zones lésées changent d'apparence, dites-le 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 broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF $\alpha$ . Si votre enfant souffre de BPCO ou est un gros fumeur, vous devriez discuter avec le médecin de votre enfant si un traitement par un anti-TNF $\alpha$  est adapté pour votre enfant.

#### Maladie auto-immune

- Dans de rares cas, le traitement par Amsparity peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez le médecin de votre enfant si des symptômes tels qu'une éruption cutanée persistante, inexpliquée, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

#### **Autres médicaments et Amsparity**

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

Amsparity peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond antirhumatismaux (par exemple, sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticoïdes ou médicaments contre la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Votre enfant ne doit pas prendre Amsparity en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept en raison du risque accru d'infection grave. L'association de l'adalimumab et d'autres antagoniste du TNF avec l'anakinra ou l'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 posez des questions, consultez le médecin de votre enfant.

#### **Grossesse et allaitement**

Votre fille doit envisager l'utilisation d'une contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement par Amsparity.

Si votre fille est enceinte, si elle pense être enceinte ou planifie une grossesse, demandez conseil à son médecin avant de prendre ce médicament.

Amsparity 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.

Amsparity peut être utilisé pendant l'allaitement.

Si votre fille reçoit Amsparity 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 Amsparity pendant sa grossesse et ceci, avant que son bébé

ne reçoive ses vaccins. Pour plus d'informations concernant les vaccins, voir rubrique « Avertissements et précautions ».

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Amsparity peut avoir une influence mineure sur l'aptitude de votre enfant à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations d'étourdissement (vertiges) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Amsparity.

## **Amsparity contient du polysorbate 80**

Ce médicament contient 0,16 mg de polysorbate 80 par flacon unidose de 0,8 ml, équivalant à 0,2 mg/ml de polysorbate 80. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si votre enfant a déjà présenté une allergie.

## **Amsparity contient du sodium**

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

### **3. Comment utiliser Amsparity**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications du médecin, infirmier/ère ou pharmacien de votre enfant. Vérifiez auprès du médecin, de l'infirmier/ère ou du pharmacien de votre enfant, en cas de doute. Le médecin de votre enfant pourra prescrire un autre dosage d'Amsparity si votre enfant a besoin d'une dose différente.

Amsparity est injecté sous la peau (voie sous-cutanée).

#### Enfants et adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

*Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 10 kg à moins de 30 kg*

La posologie recommandée d'Amsparity est de 20 mg toutes les deux semaines.

*Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus*

La posologie recommandée d'Amsparity est de 40 mg toutes les deux semaines.

#### Enfants et adolescents atteints d'arthrite liée à l'enthésite

*Enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg*

La posologie recommandée d'Amsparity est de 20 mg toutes les deux semaines.

*Enfants et adolescents, à partir de 6 ans et pesant 30 kg et plus*

La posologie recommandée d'Amsparity est de 40 mg toutes les deux semaines.

#### Enfants et adolescents atteints de psoriasis

*Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg*

La posologie recommandée d'Amsparity est une dose initiale de 20 mg suivie d'une dose de 20 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines.

### *Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus*

La posologie recommandée d’Amsparity est une dose initiale de 40 mg, suivie d’une dose de 40 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines.

### Adolescents atteints d’hidrosadénite suppurée âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d’Amsparity 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 dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

### 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, suivie de 20 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, le médecin de votre enfant pourra lui prescrire une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie d’une dose de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. Si cette dose ne fonctionne pas assez bien, le médecin de votre pourra augmenter la posologie à 20 mg toutes les semaines.

#### *Enfants et adolescents de 6 à 17 ans et pesant 40 kg et plus*

La posologie initiale habituelle est de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, 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 dose ne fonctionne pas assez bien, le médecin de votre enfant pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

### Enfants et adolescents atteints de rectocolite hémorragique

#### *Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg*

La dose initiale habituelle d’Amsparity 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’Amsparity est de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 80 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

**Enfants et adolescents atteints d'uvéite chronique non infectieuse à partir de 2 ans**

*Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant moins de 30 kg*

La dose habituelle d'Amsparity 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.

*Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus*

La dose habituelle d'Amsparity 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.

**Mode et voie d'administration**

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

**Des instructions détaillées sur comment s'injecter Amsparity sont fournies à la rubrique « Instructions d'utilisation ».**

**Si vous avez utilisé plus d'Amsparity que vous n'auriez dû**

Si vous injectez accidentellement à votre enfant, un volume plus important de solution d'Amsparity ou si vous avez injecté Amsparity plus souvent que le médecin de votre enfant ne l'avait prescrit, contactez le médecin ou le pharmacien de votre enfant et dites-lui que votre enfant en a reçu plus qu'il n'aurait dû. Gardez toujours avec vous la boîte ou le flacon du médicament, même vide.

**Si vous avez injecté moins d'Amsparity que vous n'auriez dû**

Si vous injectez accidentellement à votre enfant, un volume moins important de solution d'Amsparity ou si vous injectez à votre enfant Amsparity moins souvent que le médecin de votre enfant ne l'avait prescrit, contactez le médecin ou le pharmacien de votre enfant et dites-lui que votre enfant en a reçu moins qu'il n'aurait dû. Gardez toujours avec vous la boîte ou le flacon du médicament, même vide.

**Si vous oubliez d'utiliser Amsparity**

Si vous oubliez de faire une injection d'Amsparity à votre enfant, vous devez lui injecter Amsparity dès que vous vous en rendez compte. Puis, injectez à votre enfant la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

**Si votre enfant arrête d'utiliser Amsparity**

La décision d'arrêter d'utiliser Amsparity 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 ou au pharmacien de votre enfant.

**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 modérés. Cependant, certains peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets indésirables peuvent survenir au moins encore 4 mois après la dernière injection d'Amsparity.

**Vous devez consulter un médecin en urgence** si vous remarquez l'un des signes suivants :

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réaction allergique ;
- 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 le médecin de votre enfant dès que possible** si vous constatez l'un des effets suivants :

- signes et symptômes d'infection tels que fièvre, nausées, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant, sensation de faiblesse ou de fatigue ou toux ;
- symptômes de problèmes nerveux tels que picotements, engourdissement, vision double, ou faiblesse des bras ou des jambes ;
- signes de cancer de la peau tels qu'une « bosse » ou une plaie ouverte qui ne cicatrice pas ;
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les signes et symptômes décrits ci-dessus peuvent représenter les effets indésirables listés ci-dessous, qui ont été observés avec l'adalimumab :

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (au ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- éruption cutanée ;
- douleurs dans les muscles ou les articulations.

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections des voies urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière) ;
- déshydratation ;
- troubles de l'humeur (y compris dépression) ;
- anxiété ;
- sommeil difficile ;
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement ;
- migraine ;

- symptômes de compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes) ;
- troubles de la vision ;
- inflammation oculaire ;
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux ;
- vertiges (sensation d'étourdissement) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- bouffées de chaleur ;
- hématome (gonflement solide avec sang coagulé) ;
- toux ;
- asthme ;
- essoufflement ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonnement, brûlure gastrique) ;
- reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse des yeux et de la bouche) ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée avec démangeaisons ;
- contusions ;
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (accumulation de liquide dans l'organisme qui provoque le gonflement des tissus affectés) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou de contusions ;
- mauvaise cicatrisation.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections opportunistes (inhabituelles) (incluant la tuberculose et d'autres infections) qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée ;
- infections neurologiques (y compris méningite virale) ;
- infections oculaires ;
- infections bactériennes ;
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin) ;
- cancer, y compris cancer qui affecte le système lymphatique (lymphome) et mélanome (un type de cancer de la peau) ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent une maladie appelée sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements (frissons) ;
- neuropathie (atteinte nerveuse) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- vision double ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;

- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que battements de cœur manqués ;
- 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 entraînant un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale) ;
- inflammation du pancréas qui provoque une douleur intense dans l'abdomen et le dos ;
- difficulté à avaler ;
- œdème du visage (gonflement du visage) ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose du foie (accumulation de graisse dans les cellules hépatiques) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (trouble immunitaire comprenant inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes) ;
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques (tels qu'inflammation du nerf optique de l'œil et syndrome de Guillain-Barré, une maladie 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 la paroi de l'intestin) ;
- hépatite (inflammation du foie) ;
- réactivation de l'infection par le 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 (réaction menaçant le pronostic vital avec symptômes pseudo-grippaux et éruption cutanée avec cloques) ;
- œdème du visage (gonflement du visage) avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (éruption cutanée inflammatoire de la peau) ;
- syndrome de type lupus ;
- angiœdème (gonflement localisé de la peau) ;
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons) ;

## **Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (cancer hématologique rare souvent mortel) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpès-virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau.
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire) ;
- prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

Certains effets indésirables observés avec l'adalimumab ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examens sanguins. Ils incluent :

### **Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- taux faibles de globules blancs ;
- taux faibles de globules rouges ;
- élévation des taux de lipides dans le sang ;
- élévation des enzymes hépatiques.

### **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevés de globules blancs ;
- taux faibles de plaquettes ;
- élévation des taux d'acide urique dans le sang ;
- taux anormaux de sodium dans le sang ;
- taux faibles de calcium dans le sang ;
- taux faibles de phosphate dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux élevés de lactate déshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang ;
- taux faible de potassium dans le sang.

### **Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- taux élevés de bilirubine (test sanguin du foie).

### **Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin ou au pharmacien de votre enfant. 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 Amsparity**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette/la boîte après EXP.

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.

#### Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, en voyage), un flacon d'Amsparity peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une durée maximale de 30 jours, en le protégeant de la lumière. Après avoir été retiré du réfrigérateur pour être conservé à température ambiante, le flacon **doit être utilisé dans les 30 jours ou jeté**, même s'il est remis au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle le flacon a été retiré la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle il doit être jeté.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez au médecin de votre enfant ou au 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 Amsparity**

La substance active est l'adalimumab.

Les autres composants sont : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, édétate disodique dihydraté, L-méthionine, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Amsparity contient du polysorbate 80 » et « Amsparity contient du sodium »).

### **Comment se présente Amsparity en flacon et contenu de l'emballage extérieur**

Amsparity 40 mg, solution injectable en flacon est présenté sous forme de solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

Le flacon d'Amsparity est un flacon en verre contenant une solution d'adalimumab limpide, incolore à brun très clair. Chaque étui contient 2 boîtes contenant chacune 1 flacon, 1 seringue stérile vide, 1 aiguille, 1 adaptateur pour flacon et 2 tampons d'alcool.

Amsparity est disponible en flacon, en seringue préremplie et/ou en stylo prérempli.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

### **Fabricant**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 201 100

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Tel: +359 2 970 4333

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**  
Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**  
Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

## INSTRUCTIONS D'UTILISATION

### Instructions pour la préparation et l'injection d'Amsparity :

Les instructions suivantes expliquent comment injecter Amsparity. Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. **N'essayez pas** d'injecter Amsparity à votre enfant avant d'avoir lu et compris les instructions d'utilisation. Si le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien de votre enfant décide que vous pouvez lui faire des injections d'Amsparity à la maison, vous devriez recevoir une formation sur la bonne façon de préparer et d'injecter Amsparity.

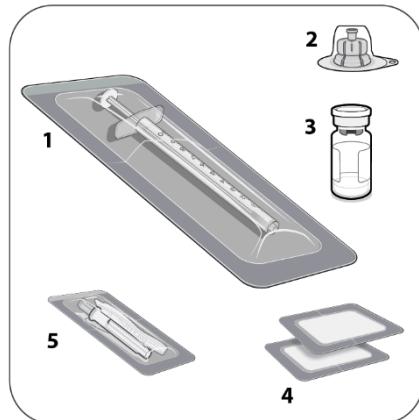
Il est également important de parler au médecin, à l'infirmier/ère ou au pharmacien de votre enfant pour vous assurer que vous comprenez bien les instructions de dosage d'Amsparity de votre enfant. Pour vous aider à vous rappeler quand injecter Amsparity, vous pouvez l'indiquer sur votre calendrier à l'avance. Parlez au médecin, à l'infirmier/ère ou au pharmacien de votre enfant si vous avez des questions sur la bonne façon d'injecter Amsparity.

Le non-respect des étapes décrites ci-dessous peut entraîner une contamination qui pourrait causer une infection chez votre enfant.

Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue ou dans le même flacon.

#### 1) Mise en place

- Vérifiez que vous connaissez la quantité (volume) exacte à administrer. Si vous ne connaissez pas la quantité, **ARRÊTEZ À CETTE ÉTAPE** et parlez-en au médecin, à l'infirmier/ère ou au pharmacien de votre enfant pour obtenir des instructions supplémentaires.
- Vous aurez besoin d'un conteneur à déchets spécial, par exemple un collecteur d'aiguilles ou un autre conteneur indiqué par le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien de votre enfant. Placez le conteneur sur votre plan de travail.
- Lavez vos mains soigneusement.
- Sortez de l'étui une boîte contenant une seringue, un adaptateur pour flacon, un flacon, deux tampons d'alcool et une aiguille. Si l'étui contient une autre boîte pour une future injection, remettez-le immédiatement au réfrigérateur.
- Vérifiez la date de péremption sur la boîte à utiliser. **N'UTILISEZ** aucun élément après la date mentionnée sur la boîte.
- Posez le matériel suivant sur une surface propre. **NE LES SORTEZ PAS** encore de leur emballage individuel.
  - Une seringue de 1 ml (1)
  - Un adaptateur pour flacon (2)
  - Un flacon d'Amsparity solution injectable pour usage pédiatrique (3)
  - Deux tampons d'alcool (4)
  - Une aiguille (5)



Amsparity est un liquide limpide et incolore à brun très clair et exempt de flocons ou de particules.  
**N'UTILISEZ PAS** si la solution contient des flocons ou des particules.

## 2) Préparation de la dose d'Amsparity pour l'injection

Manipulation générale : **N'ÉLIMINEZ PAS** les éléments utilisés avant que l'injection soit terminée.

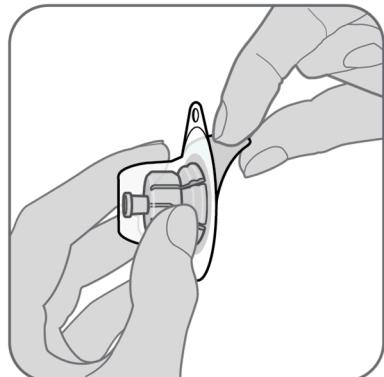
- Préparez l'aiguille en ouvrant partiellement l'emballage à partir de l'extrémité la plus proche du raccord jaune de la seringue. L'emballage ne doit être retiré que sur la longueur suffisante pour découvrir le raccord jaune de la seringue. Posez l'emballage avec le côté transparent vers le haut.



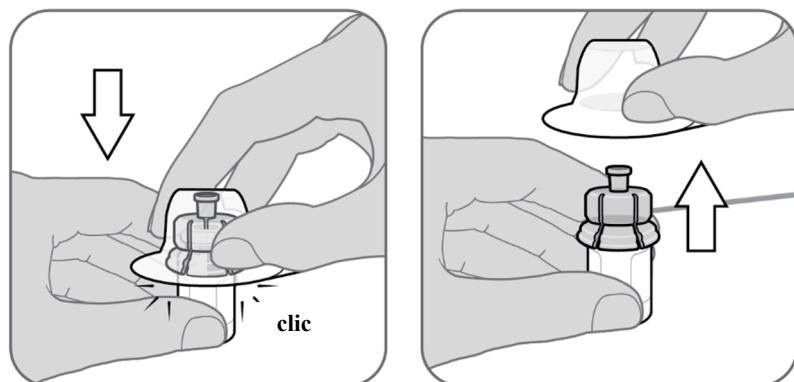
- Retirez le capuchon en plastique du flacon pour voir le haut du bouchon du flacon.



- Utilisez l'un des tampons d'alcool pour nettoyer le bouchon du flacon. **NE TOUCHEZ PAS** le bouchon du flacon après l'avoir nettoyé avec le tampon d'alcool.
- Retirez l'emballage de l'adaptateur pour flacon mais ne sortez pas l'adaptateur.



- Tenez le flacon avec le bouchon vers le haut.
- L'adaptateur étant toujours dans son emballage transparent, fixez-le sur le bouchon du flacon en appuyant jusqu'à ce que l'adaptateur soit enclenché et en place.
- Lorsque vous êtes certain(e) que l'adaptateur est attaché au flacon, retirez l'emballage de l'adaptateur.
- Posez doucement le flacon muni de l'adaptateur sur votre plan de travail propre. Veillez à ce qu'il ne tombe pas. **NE TOUCHEZ PAS** l'adaptateur pour flacon.

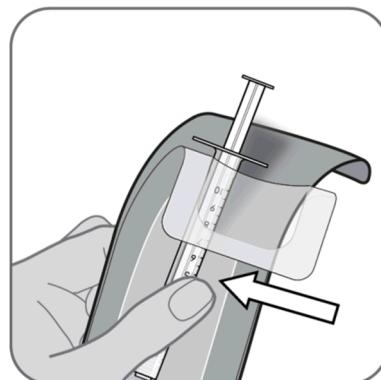


- Préparez la seringue en ouvrant partiellement l'emballage à partir de l'extrémité la plus proche du piston blanc.
- Ouvrez l'emballage transparent sur une longueur suffisante pour découvrir le piston blanc, mais ne sortez pas la seringue de son emballage.
- Tenez l'emballage de la seringue et tirez **LENTEMENT** le piston blanc jusqu'à 0,1 ml au-delà de la dose prescrite (par exemple, si la dose prescrite est de 0,5 ml, tirez le piston blanc jusqu'à 0,6 ml). **NE TIREZ JAMAIS** le piston au-delà du repère 0,9 ml, quelle que soit la dose prescrite.
- Vous réglerez le volume à la dose prescrite lors d'une étape ultérieure.

- **NE TIREZ PAS** le piston blanc complètement hors de la seringue.

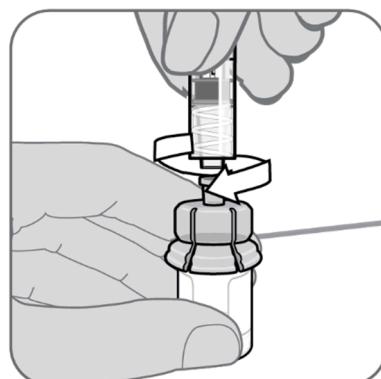
**REMARQUE :**

Si le piston blanc est complètement sorti de la seringue, éliminez la seringue et contactez le pharmacien ayant délivré Amsparity à votre enfant pour obtenir son remplacement. **N'ESSAYEZ PAS** de réinsérer le piston blanc.

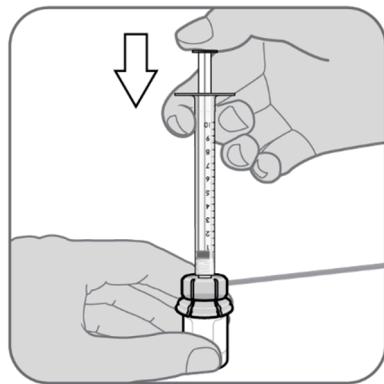


Dose + 0,1 ml

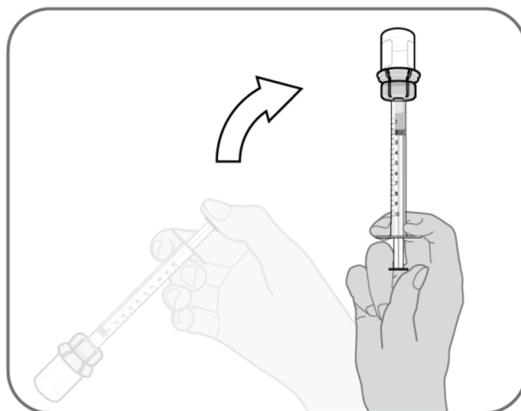
- **N'UTILISEZ PAS** le piston blanc pour sortir la seringue de l'emballage. Tenez la seringue au niveau de la zone graduée et sortez-la de son emballage. À aucun moment la seringue **NE DOIT ÊTRE POSÉE**.
- En tenant fermement l'adaptateur pour flacon, insérez l'embout de la seringue dans l'adaptateur et d'une main, faites tourner la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien en place. **NE SERREZ PAS** excessivement.



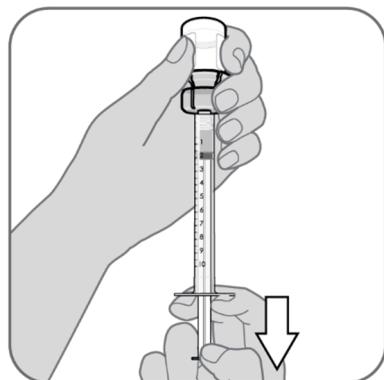
- En tenant le flacon, poussez à fond sur le piston blanc. Cette étape est importante pour obtenir la dose correcte.



- Tenez le piston blanc et retournez le flacon et la seringue.



- Tirez **LENTEMENT** le piston blanc jusqu'à 0,1 ml au-delà de la dose prescrite. Cela est important pour prélever la dose correcte. Vous réglerez le volume à la dose prescrite à l'étape 4, Préparation de la dose. Si, par exemple, la dose prescrite est de 0,5 ml, tirez le piston blanc jusqu'à 0,6 ml. Vous verrez la solution passer du flacon à la seringue.



- Poussez à fond sur le piston blanc pour refaire passer la solution dans le flacon. À nouveau, tirez **LENTEMENT** sur le piston blanc jusqu'à 0,1 ml au-delà de la dose prescrite, cela est important pour prélever la dose correcte et pour éviter la présence de bulles ou de couches d'air dans la solution. Vous réglerez le volume à la dose prescrite à l'étape 4, Préparation de la dose.

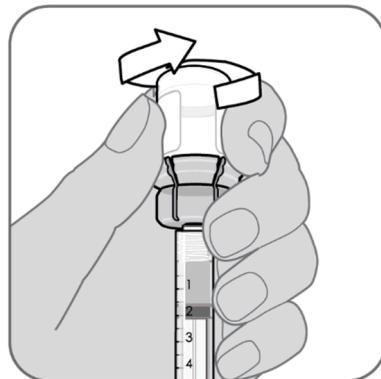


- Si vous remarquez qu'il reste des bulles ou des couches d'air dans la solution présente dans la seringue, vous pouvez répéter cette manœuvre jusqu'à 3 fois. **N'AGITEZ PAS** la seringue.

**REMARQUE :**

Si le piston blanc est complètement sorti de la seringue, éliminez la seringue et contactez votre pharmacien pour obtenir son remplacement. **N'ESSAYEZ PAS** de réinsérer le piston blanc.

- Tout en tenant verticalement la seringue par la zone graduée, retirez l'adaptateur et le flacon en tournant l'adaptateur avec l'autre main. Veillez à retirer l'adaptateur avec le flacon de la seringue. **NE TOUCHEZ PAS** l'embout de la seringue.



- Si une grosse bulle ou une couche d'air est visible près de l'embout de la seringue, poussez **LENTEMENT** le piston blanc dans la seringue jusqu'à ce que le liquide commence à pénétrer dans l'embout de la seringue. **NE POUSSEZ PAS** le piston blanc au-delà du repère de la dose.
- Par exemple, si la dose prescrite est de 0,5 ml, **NE POUSSEZ PAS** le piston blanc au-delà du repère 0,5 ml.
- Vérifiez que le volume restant dans la seringue correspond au minimum au volume de la dose prescrite. Si le volume restant est inférieur à celui de la dose prescrite, **N'UTILISEZ PAS** la seringue et parlez-en au médecin, à l'infirmier/ère ou au pharmacien de votre enfant.
- À l'aide de votre main libre, saisissez l'emballage de l'aiguille, le raccord jaune de la seringue étant dirigé vers le bas.

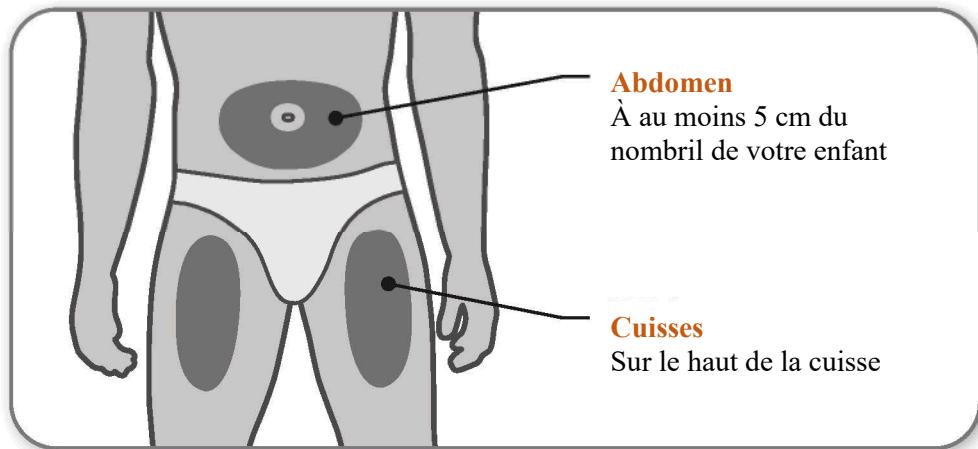
- En tenant la seringue verticalement, insérez l'embout de la seringue dans le raccord jaune et faites tourner la seringue dans le sens indiqué par la flèche sur l'illustration jusqu'à ce qu'elle soit en place. L'aiguille est maintenant fixée à la seringue.



- Retirez l'emballage de l'aiguille, mais **NE RETIREZ PAS** le capuchon transparent de l'aiguille.
- Placez la seringue sur votre plan de travail propre. Continuez immédiatement avec la préparation du site d'injection et de la dose.

### 3) Choix et préparation du site d'injection

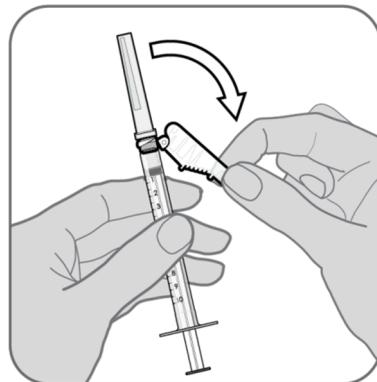
- Choisissez un endroit sur la cuisse ou l'abdomen. **N'UTILISEZ PAS** le même site que celui utilisé pour l'injection précédente.
- Le nouveau site d'injection doit être à une distance d'au moins 3 cm du site de l'injection précédente.



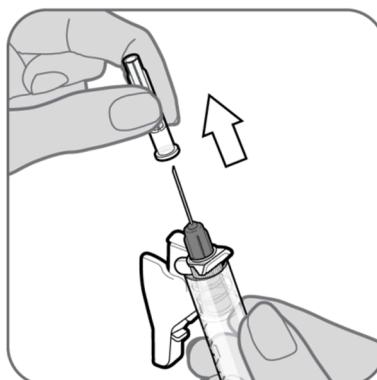
- N'INJECTEZ PAS** à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée. Cela pourrait indiquer la présence d'une infection et vous devez donc en parler au médecin de votre enfant.
  - Si votre enfant souffre de psoriasis, n'injectez pas directement dans des plaques ou lésions cutanées en relief, épaisses, rouges ou squameuses.
- Pour diminuer le risque d'infection, nettoyez le site d'injection avec l'autre tampon d'alcool. **NE TOUCHEZ PLUS** cet endroit avant l'injection.

#### 4) Préparation de la dose

- Tenez la seringue avec l'aiguille vers le haut.
- Avec l'autre main, faites glisser le protège-aiguille rose vers la seringue.



- Retirez le capuchon transparent de l'aiguille en le tirant avec l'autre main.

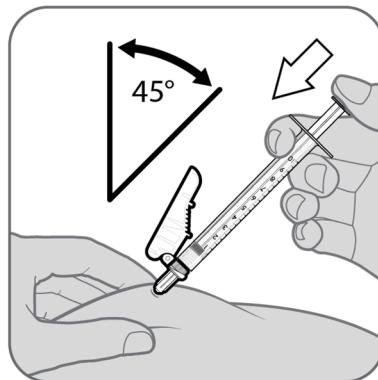


- L'aiguille est propre.
- **NE TOUCHEZ PAS** l'aiguille.
- **NE POSEZ PAS** la seringue après avoir retiré le capuchon transparent de l'aiguille.
- **N'ESSAYEZ PAS** de replacer le capuchon transparent sur l'aiguille.
- Tenez la seringue à la hauteur des yeux avec l'aiguille vers le haut pour voir nettement le volume. Faites attention à ne pas faire gicler le liquide dans vos yeux.
- Vérifiez à nouveau le volume de médicament prescrit.
- Poussez doucement le piston blanc dans la seringue jusqu'à ce que la seringue contienne le volume prescrit de solution. La solution en excès peut sortir de l'aiguille lorsque le piston blanc est poussé. **N'ESSUYEZ PAS** l'aiguille ou la seringue.

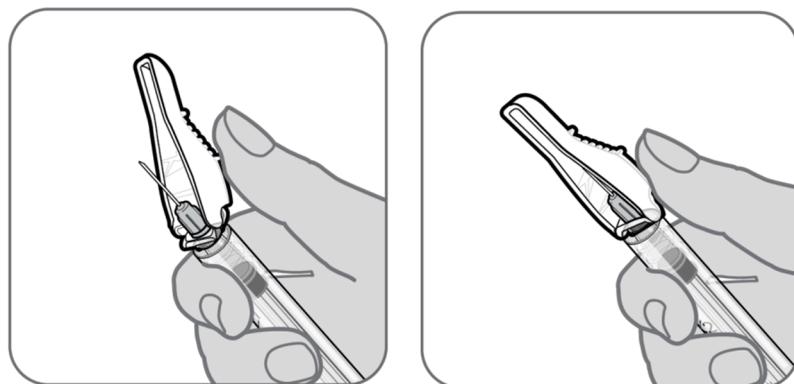
#### 5) Injection d'Amsparity

- Avec votre main libre, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli en tirant vers le haut.
- Avec l'autre main, tenez la seringue à 45° par rapport à la peau.
- D'un mouvement rapide, poussez toute l'aiguille dans la peau.

- Relâchez la peau.
- En appliquant une pression lente et constante, poussez le piston blanc pour injecter le médicament jusqu'à ce que la seringue soit vide.
- Quand la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau, en veillant à respecter le même angle d'inclinaison qu'au moment de l'introduction.
- Vérifiez que le médicament de votre enfant s'est complètement vidé de la seringue préremplie.



- Faites glisser doucement le protège-aiguille rose sur l'aiguille jusqu'à ce qu'il soit enclenché et en place et posez la seringue avec l'aiguille sur le plan de travail. **NE REMETTEZ PAS** le capuchon transparent sur l'aiguille.



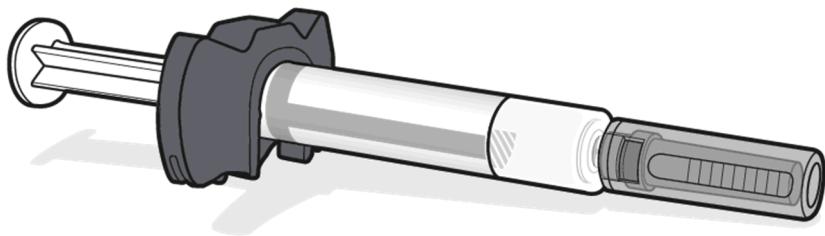
- Comprimez le site d'injection pendant 10 secondes à l'aide d'une compresse. Un léger saignement peut apparaître. **NE FROTTEZ PAS** le site d'injection. Utilisez un pansement adhésif si vous le désirez.

## 6) Élimination du matériel

- Vous aurez besoin d'un conteneur à déchets spécial, par exemple un collecteur d'aiguilles ou un autre conteneur indiqué par le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien de votre enfant.
- Mettez la seringue avec l'aiguille, le flacon et l'adaptateur pour flacon dans un conteneur à déchets spécial. **NE JETEZ PAS** ces éléments avec les ordures ménagères.
- La seringue, l'aiguille, le flacon et l'adaptateur pour flacon **NE DOIVENT JAMAIS** être réutilisés.
- Tenez toujours ce conteneur spécial hors de la vue et de la portée des enfants.
- Tous les autres éléments utilisés peuvent être jetés avec les ordures ménagères.

## Notice : Information du patient

### Amsparity 40 mg, solution injectable en seringue préremplie Adalimumab



**Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une carte de rappel patient qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Amsparity et pendant le traitement. Conservez cette carte de rappel patient avec vous.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice (voir rubrique 4).

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Amsparity et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Amsparity
3. Comment utiliser Amsparity
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Amsparity
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Amsparity et dans quels cas est-il utilisé

Amsparity contient la substance active adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (défense) de votre organisme.

Amsparity est destiné au traitement des maladies inflammatoires décrites ci-dessous :

- polyarthrite rhumatoïde,
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire,
- arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent,
- spondylarthrite ankylosante,
- spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante,
- rhumatisme psoriasique,
- psoriasis,
- hidrosadénite suppurée,
- maladie de Crohn,
- rectocolite hémorragique et
- uvéite non infectieuse.

Le principe actif dans Amsparity, 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 $\alpha$ ) 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 $\alpha$ , Amsparity bloque cette action et diminue le processus inflammatoire dans ces maladies.

### Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Amsparity 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 antirhumatismaux modificateurs de la maladie tels que du méthotrexate. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, on vous prescrira Amsparity pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Amsparity peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Amsparity peut ralentir les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Amsparity est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médecin décide que le méthotrexate est inapproprié, Amsparity peut être donné seul.

### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie inflammatoire des articulations qui apparaît habituellement d'abord dans l'enfance.

Amsparity est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans. On pourra d'abord prescrire aux patients des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, les patients peuvent recevoir Amsparity pour traiter leur arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

### Arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent

L'arthrite liée à l'enthésite pédiatrique est une maladie inflammatoire des articulations et des points d'attache entre les tendons et les os.

Amsparity est utilisé pour traiter l'arthrite liée à l'enthésite chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans. Les patients peuvent d'abord recevoir d'autres traitements de fond tels que du méthotrexate. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, les patients peuvent recevoir Amsparity pour traiter leur arthrite liée à l'enthésite.

### Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Amsparity est utilisé chez les adultes pour traiter ces maladies. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, vous pourrez recevoir Amsparity pour réduire les signes et symptômes de votre maladie.

### Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une inflammation des articulations associée au psoriasis.

Amsparity est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Amsparity peut ralentir les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

#### Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau inflammatoire qui provoque la formation de plaques squameuses rouges croûteuses couvertes d'écaillles 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.

Amsparity est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Amsparity est également utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans pour lesquels un traitement topique et les photothérapies n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

#### Hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent

L'hidrosadénite suppurée (également appelée maladie de Verneuil, acné inverse) 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'aine et les fesses. Des cicatrices peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Amsparity est utilisé pour traiter l'hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Amsparity peut réduire le nombre de nodules et d'abcès que vous avez, et la douleur souvent associée à la maladie. D'autres médicaments pourront d'abord vous être prescrits. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, Amsparity vous sera prescrit.

#### Maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire de l'intestin.

Amsparity 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 votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Amsparity afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie de Crohn.

#### Rectocolite hémorragique chez l'adulte et l'enfant

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin.

Amsparity est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez les adultes et les enfants âgés de 6 à 17 ans. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on pourra vous prescrire d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, vous pourrez recevoir Amsparity pour réduire les signes et symptômes de votre maladie.

#### Uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil. 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). Amsparity agit en réduisant cette inflammation.

Amsparity est utilisé pour traiter :

- les adultes atteints d'uvéite non infectieuse présentant une inflammation de la partie arrière de l'œil ;
- les enfants à partir de 2 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

D'autres médicaments pourront d'abord vous être prescrits. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, vous pourrez recevoir Amsparity pour réduire les signes et symptômes de votre maladie.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Amsparity**

### **N'utilisez jamais Amsparity**

- 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 présentez une infection grave, y compris une tuberculose active, une septicémie (empoisonnement du sang) ou des infections opportunistes (infections inhabituelles associées à un système immunitaire affaibli). Il est important de signaler à votre médecin si vous présentez des symptômes d'infections, par exemple de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires (voir « Avertissements et précautions »).
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Amsparity.

Il est primordial que vous et votre médecin conserviez le nom de marque et le numéro de lot de votre médicament.

#### **Réactions allergiques**

- Si vous avez des réactions allergiques avec des symptômes tels qu'oppression dans la poitrine, respiration sifflante, sensations vertigineuses, gonflement ou éruption cutanée, arrêtez les injections d'Amsparity 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 Amsparity. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Amsparity. Ce risque peut augmenter si vous avez des problèmes au niveau des poumons. Ces infections peuvent être graves et inclure tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries, ou autres infections opportunistes (agents infectieux inhabituels) et septicémie (empoisonnement du sang). Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer le pronostic vital. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, si vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes dentaires. Votre médecin peut recommander d'arrêter temporairement Amsparity.

### Tuberculose (TB)

- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par adalimumab, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter le traitement par Amsparity. 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 rappel patient.
- 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 (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.

### Voyage/infection récurrente

- Avertissez votre médecin si vous avez habité ou voyagé dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmose, coccidioidomycose ou blastomycose sont endémiques (déetectées).
- Informez votre médecin si vous avez des infections qui reviennent ou d'autres problèmes de santé qui augmentent le risque d'infection.
- Vous devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traité par Amsparity. 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.

### Virus de l'hépatite B

- Informez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une infection active par le VHB ou si vous pensez pouvoir avoir un risque d'attraper le VHB. Votre médecin devra effectuer un dépistage du VHB. L'adalimumab peut réactiver l'infection par le VHB chez les personnes porteuses de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection par le VHB peut menacer le pronostic vital.

### Au-delà de 65 ans

- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensible aux infections pendant le traitement par Amsparity. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traité par Amsparity. Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

### Intervention chirurgicale ou dentaire

- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, informez votre médecin que vous êtes traité par Amsparity. Votre médecin peut recommander d'arrêter temporairement Amsparity.

## Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une maladie démyélinisante (maladie qui affecte la gaine isolante entourant les nerfs, telle que la sclérose en plaques), votre médecin évaluera si vous devez recevoir Amsparity ou continuer de recevoir Amsparity. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes tels que des modifications de votre vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes, ou un engourdissement ou des fourmillements dans une partie de votre corps.

## Vaccination

- Certains vaccins contiennent des formes vivantes mais affaiblies de bactéries ou de virus pathogènes qui peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Amsparity. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Il est recommandé, si possible, que les enfants aient reçu les vaccinations prévues pour leur âge avant le début du traitement par Amsparity. Si vous recevez Amsparity alors que vous êtes enceinte, votre enfant peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ cinq 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 reçu Amsparity pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

## Troubles cardiaques

- Il est important d'informer votre médecin si vous avez ou si vous avez eu des problèmes cardiaques graves. Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Amsparity, 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, essoufflement ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin.

## Fièvre, contusions, saignement ou aspect pâle

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de globules sanguins qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, si vous avez des contusions ou saignez très facilement, ou 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 adalimumab ou par d'autres anti-TNF $\alpha$ . 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 et une leucémie (cancers qui touchent les globules sanguins et la moelle osseuse). Si vous prenez Amsparity, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme rare et sévère de lymphome a été observée chez des patients prenant l'adalimumab. Certains de ces patients étaient également traités par les médicaments azathioprine ou mercaptoperine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la mercaptoperine avec Amsparity.
- De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant de l'adalimumab. Si de nouvelles zones de peau lésée apparaissent pendant ou après le traitement ou si des marques existantes ou des zones lésées changent d'apparence, dites-le à votre médecin.
- Des cas de cancers autres que des lymphomes ont été signalés chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire spécifique appelée broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et

traitée par un autre anti-TNF $\alpha$ . Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF $\alpha$  est adapté pour vous.

### **Maladie auto-immune**

- Dans de rares cas, le traitement par Amsparity peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels qu'éruption cutanée persistante, inexplicable, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

### **Autres médicaments et Amsparity**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Amsparity peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond antirhumatismaux (par exemple, sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticoïdes ou médicaments contre la douleur, y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Vous ne devriez pas prendre Amsparity en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept en raison du risque accru d'infection grave. L'association de l'adalimumab et d'autres antagonistes du TNF avec l'anakinra ou l'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 posez des questions, consultez votre médecin.

### **Grossesse et allaitement**

Vous devez envisager l'utilisation d'une contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement par Amsparity.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Amsparity 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.

Amsparity peut être utilisé pendant l'allaitement.

Si vous recevez Amsparity pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection. Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez reçu Amsparity pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins. Pour plus d'informations concernant les vaccins, voir rubrique « Avertissements et précautions ».

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Amsparity peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations d'étourdissement (vertiges) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Amsparity.

## **Amsparity contient du polysorbate 80**

Ce médicament contient 0,16 mg de polysorbate 80 par seringue préremplie unidose de 0,8 ml, équivalent à 0,2 mg/ml de polysorbate 80. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

## **Amsparity contient du sodium**

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

### **3. Comment utiliser Amsparity**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin pourra vous prescrire un autre dosage d'Amsparity si vous avez besoin d'une dose différente.

Amsparity est injecté sous la peau (voie sous-cutanée).

#### Adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La posologie habituelle pour les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde, une spondylarthrite ankylosante, une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab, toutes les deux semaines en dose unique.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Amsparity. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Amsparity peut être donné seul.

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Amsparity, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

#### Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

*Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 10 kg à moins de 30 kg*

La posologie recommandée d'Amsparity est de 20 mg toutes les deux semaines.

*Enfants, adolescents, et adultes à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus*

La posologie recommandée d'Amsparity est de 40 mg toutes les deux semaines.

#### Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite liée à l'enthésite

*Enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg*

La posologie recommandée d'Amsparity est de 20 mg toutes les deux semaines.

*Enfants, adolescents, et adultes à partir de 6 ans et pesant 30 kg et plus*

La posologie recommandée d'Amsparity est de 40 mg toutes les deux semaines.

### 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 toutes les deux semaines en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Amsparity aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin. Si cette dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

### Enfants et adolescents atteints de psoriasis en plaques

#### *Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg*

La posologie recommandée d'Amsparity est une dose initiale de 20 mg, suivie d'une dose de 20 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines.

#### *Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus*

La posologie recommandée d'Amsparity est une dose initiale de 40 mg, suivie d'une dose de 40 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines.

### Adultes atteints d'hidrosadénite suppurée

Le schéma posologique habituel 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 posologie de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines, suivant la prescription de votre médecin. Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

### Adolescents atteints d'hidrosadénite suppurée âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Amsparity 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 dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

### Adultes atteints de maladie de Crohn

Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est initialement de 80 mg (administré sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) suivi deux semaines plus tard de 40 mg toutes les deux semaines. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (sous forme de quatre injections de 40 mg le même jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), puis 40 mg toutes les deux semaines. Si cette dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

### Enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn

#### *Enfants et adolescents de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg*

Le schéma posologique habituel est initialement de 40 mg, suivie de 20 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de

80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. Si cette dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 20 mg toutes les semaines.

#### *Enfants et adolescents de 6 à 17 ans et pesant 40 kg et plus*

Le schéma posologique habituel est initialement de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra 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 dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

#### Adultes atteints de rectocolite hémorragique

La posologie habituelle d'Amsparity chez l'adulte atteint de rectocolite hémorragique est initialement 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), puis de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard, puis de 40 mg toutes les deux semaines. Si cette dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

#### Enfants et adolescents atteints de rectocolite hémorragique

##### *Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg*

La dose initiale habituelle d'Amsparity 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'Amsparity est de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 80 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

#### Adultes atteints d'uvéite non infectieuse

La posologie habituelle chez l'adulte atteint d'uvéite non infectieuse est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg administrés toutes les deux semaines en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Amsparity 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 Amsparity. Amsparity peut aussi être administré seul.

**Enfants et adolescents atteints d'uvéite chronique non infectieuse à partir de 2 ans**

*Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant moins de 30 kg*

La dose habituelle d'Amsparity est de 20 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Votre médecin peut également prescrire une dose initiale de 40 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle.

*Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus*

La dose habituelle d'Amsparity est de 40 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Votre médecin peut également prescrire une dose initiale de 80 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle.

**Mode et voie d'administration**

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

**Des instructions détaillées sur la façon d'injecter Amsparity, les instructions d'utilisation, sont fournies à la fin de cette notice.**

**Si vous avez utilisé plus d'Amsparity que vous n'auriez dû**

Si vous avez injecté accidentellement Amsparity plus souvent que vous ne l'auriez dû, appelez votre médecin ou pharmacien et expliquez-lui que vous en avez pris plus que nécessaire. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

**Si vous oubliez d'utiliser Amsparity**

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Amsparity dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

**Si vous arrêtez d'utiliser Amsparity**

La décision d'arrêter d'utiliser Amsparity 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, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart sont légers ou modérés. Cependant, certains peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets indésirables peuvent survenir au moins encore 4 mois après la dernière injection d'Amsparity.

**Vous devez consulter un médecin en urgence** si vous remarquez l'un des signes suivants :

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réaction allergique ;

- gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds.

**Informez votre médecin dès que possible** si vous constatez l'un des effets suivants :

- signes et symptômes d'infection tels que fièvre, nausées, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant, sensation de faiblesse ou de fatigue ou toux ;
- symptômes de problèmes nerveux tels que picotements, engourdissement, vision double, ou faiblesse des bras ou des jambes ;
- signes de cancer de la peau tels qu'une bosse ou une plaie ouverte qui ne cicatrice pas ;
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les signes et symptômes décrits ci-dessus peuvent représenter les effets indésirables listés ci-dessous, qui ont été observés avec l'adalimumab :

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (au ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- éruption cutanée ;
- douleurs dans les muscles ou les articulations.

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections des voies urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière) ;
- déshydratation ;
- troubles de l'humeur (y compris dépression) ;
- anxiété ;
- sommeil difficile ;
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement ;
- migraine ;
- symptômes de compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes) ;
- troubles de la vision ;
- inflammation oculaire ;
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux ;
- vertiges (sensation d'étourdissement) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;

- bouffées de chaleur ;
- hématome (gonflement solide avec sang coagulé) ;
- toux ;
- asthme ;
- essoufflement ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonnement, brûlure gastrique) ;
- reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse des yeux et de la bouche) ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée avec démangeaisons ;
- contusions ;
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (accumulation de liquide dans l'organisme qui provoque le gonflement des tissus affectés) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou de contusions ;
- mauvaise cicatrisation.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections opportunistes (inhabituelles) (incluant la tuberculose et d'autres infections) qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée ;
- infections neurologiques (y compris méningite virale) ;
- infections oculaires ;
- infections bactériennes ;
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin) ;
- cancer, y compris cancer qui affecte le système lymphatique (lymphome) et mélanome (un type de cancer de la peau) ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent une maladie appelée sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements (frissons) ;
- neuropathie (atteinte nerveuse) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- vision double ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que battements de cœur manqués ;
- 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 entraînant un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale) ;

- inflammation du pancréas qui provoque une douleur intense dans l'abdomen et le dos ;
- difficulté à avaler ;
- œdème du visage (gonflement du visage) ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose du foie (accumulation de graisse dans les cellules hépatiques) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (trouble immunitaire comprenant inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes) ;
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques (tels qu'inflammation du nerf optique de l'œil et syndrome de Guillain-Barré, une maladie 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 la paroi de l'intestin) ;
- hépatite (inflammation du foie) ;
- réactivation de l'infection par le 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 (réaction menaçant le pronostic vital avec symptômes pseudo-grippaux et éruption cutanée avec cloques) ;
- œdème du visage (gonflement du visage) avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (éruption cutanée inflammatoire de la peau) ;
- syndrome de type lupus ;
- angioœdème (gonflement localisé de la peau) ;
- réaction lichénoidé cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons) ;

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (cancer du sang rare souvent mortel) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpès-virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau.
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire) ;
- prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

Certains effets indésirables observés avec l'adalimumab ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examens sanguins. Ils incluent :

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- taux faibles de globules blancs ;

- taux faibles de globules rouges ;
- élévation des taux de lipides dans le sang ;
- élévation des enzymes hépatiques.

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevés de globules blancs ;
- taux faibles de plaquettes ;
- élévation des taux d'acide urique dans le sang ;
- taux anormaux de sodium dans le sang ;
- taux faibles de calcium dans le sang ;
- taux faibles de phosphate dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux élevés de lactate déshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang ;
- taux faible de potassium dans le sang.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- taux élevés de bilirubine (test sanguin du foie).

**Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Amsparity**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette/la plaquette/la boîte après EXP.

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.

#### Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), une seringue préremplie d'Amsparity peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une durée maximale de 30 jours, en la protégeant de la lumière. Après avoir été retirée du réfrigérateur pour être conservée à température ambiante, la seringue **doit être utilisée dans les 30 jours ou jetée**, même si elle est remise au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle la seringue a été retirée la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle elle doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Amsparity**

La substance active est l'adalimumab.

Les autres composants sont : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, édétate disodique dihydraté, L-méthionine, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Amsparity contient du polysorbate 80 » et « Amsparity contient du sodium »).

### **Comment se présente Amsparity en seringue préremplie et contenu de l'emballage extérieur**

Amsparity 40 mg, solution injectable en seringue préremplie est présenté sous forme de solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

La seringue préremplie d'Amsparity est une seringue en verre contenant une solution d'adalimumab limpide, incolore à brun très clair. Chaque boîte contient 1, 2, 4 ou 6 seringues préremplies pour l'utilisation par le patient avec respectivement 2 (1 de rechange), 2, 4 ou 6 tampons d'alcool.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Amsparity est disponible en flacon, en seringue préremplie et/ou en stylo prérempli.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

### **Fabricant**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 201 100

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**  
Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tel: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**  
Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

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

## INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Amsparity (adalimumab)

40 mg

Seringue préremplie unidose, pour injection sous-cutanée

**Gardez cette notice. Ces instructions expliquent, étape par étape, comment préparer et administrer une injection.**

**Conservez votre seringue préremplie d'Amsparity au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.**

**Conservez la seringue préremplie d'Amsparity dans l'emballage d'origine jusqu'à son utilisation pour la protéger des rayons directs du soleil.**

**Si nécessaire, par exemple lorsque vous voyagez, vous pouvez conserver la seringue préremplie d'Amsparity à la température ambiante jusqu'à 30°C jusqu'à 30 jours.**

**Conservez Amsparity, le matériel d'injection et les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

Amsparity pour injection se présente comme une seringue préremplie à usage unique jetable contenant une dose unique de médicament.

**N'essayez pas** d'injecter Amsparity vous-même avant d'avoir lu et compris les instructions d'utilisation. Si votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien décide que vous ou une personne soignante pourriez être en mesure d'administrer vos injections d'Amsparity à domicile, vous devriez recevoir une formation sur la bonne façon de préparer et d'injecter Amsparity.

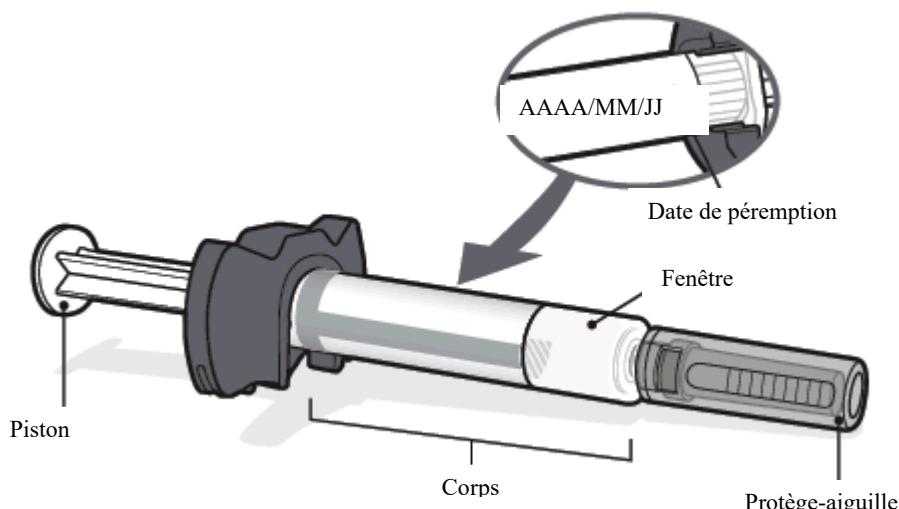
Il est également important de parler à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien pour vous assurer que vous comprenez bien les instructions de dosage d'Amsparity. Pour vous aider à vous rappeler quand injecter Amsparity, vous pouvez l'indiquer sur votre calendrier à l'avance. Parlez à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien si vous ou la personne soignante avez des questions sur la bonne façon d'injecter Amsparity.

Après une formation adéquate, Amsparity pour injection peut être auto-administré ou administré par une personne soignante.

### 1. Matériel dont vous avez besoin

- Pour chaque injection d'Amsparity, vous aurez besoin du matériel suivant. Trouvez une surface propre et plane sur laquelle placer le matériel.
  - 1 seringue préremplie d'Amsparity dans un plateau, à l'intérieur de la boîte
  - 1 tampon d'alcool, à l'intérieur de la boîte
  - 1 boule de coton ou compresse (non incluse dans votre boîte Amsparity)
  - Un réceptacle destiné aux objets tranchants et pointus approprié (non inclus dans votre boîte Amsparity).

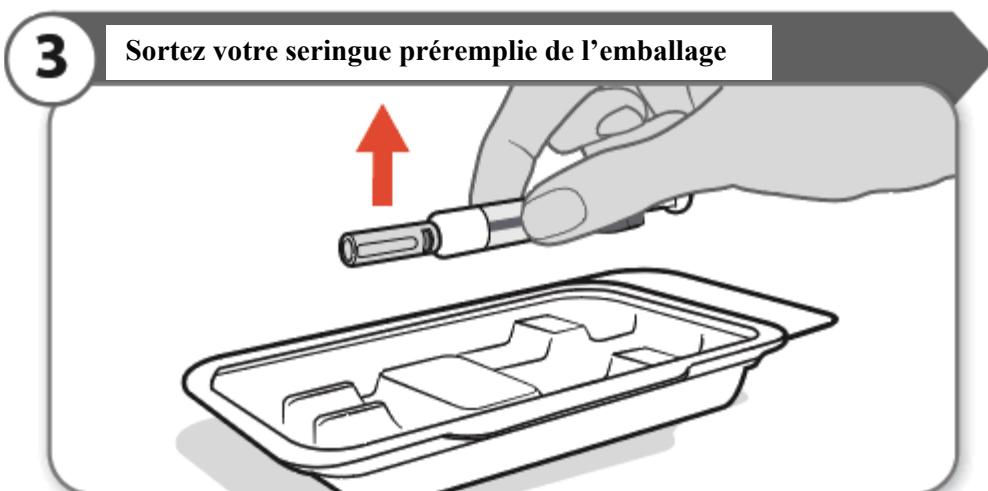
**Important :** Si vous avez des questions au sujet de votre seringue préremplie ou de votre médicament Amsparity, parlez-en à votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.



## 2. Préparation

- Sortez la boîte Amsparity du réfrigérateur.
- Ouvrez la boîte et sortez le plateau contenant votre seringue préremplie.
- Inspectez votre boîte et votre plateau ; **ne pas** utiliser si :
  - la date de péremption est dépassée
  - il a été congelé ou décongelé
  - il est tombé, même s'il n'a pas l'air endommagé
  - il a été sorti du réfrigérateur pendant plus de 30 jours
  - il semble endommagé
  - les scellés sur la nouvelle boîte sont brisés.
- Si l'une de ces conditions s'applique, jetez votre seringue préremplie de la même manière qu'une seringue usagée. Vous aurez besoin d'une nouvelle seringue préremplie pour faire votre injection.
- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et séchez-les complètement.

Pour toutes questions à propos de votre médicament, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

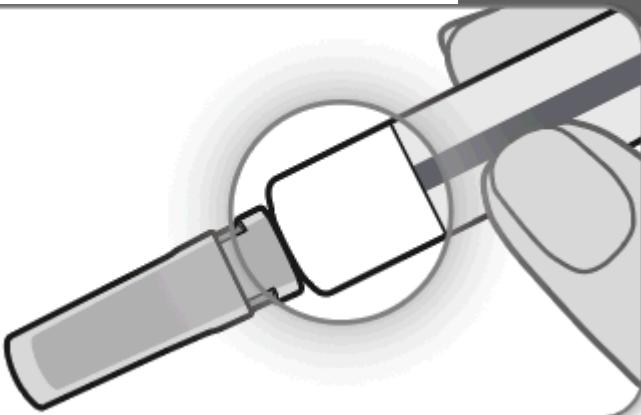


- Retirez le sceau en papier du plateau.
- Retirez 1 seringue préremplie du plateau et remettez au réfrigérateur la boîte d'origine avec les seringues préremplies inutilisées.
- **N'utilisez pas** votre seringue si elle semble endommagée.
- Votre seringue préremplie peut être utilisée dès la sortie du réfrigérateur.
- Vous constaterez peut-être que l'utilisation de votre seringue préremplie à la température ambiante réduit la douleur ou l'inconfort. Laissez votre seringue préremplie à température ambiante à l'abri de la lumière directe du soleil pendant 15 à 30 minutes avant votre injection.
- **Ne retirez pas** le protège-aiguille de la seringue préremplie avant d'être prêt à procéder à l'injection.

Tenez toujours la seringue préremplie par le corps de la seringue pour éviter de l'endommager.

4

Vérifiez votre médicament

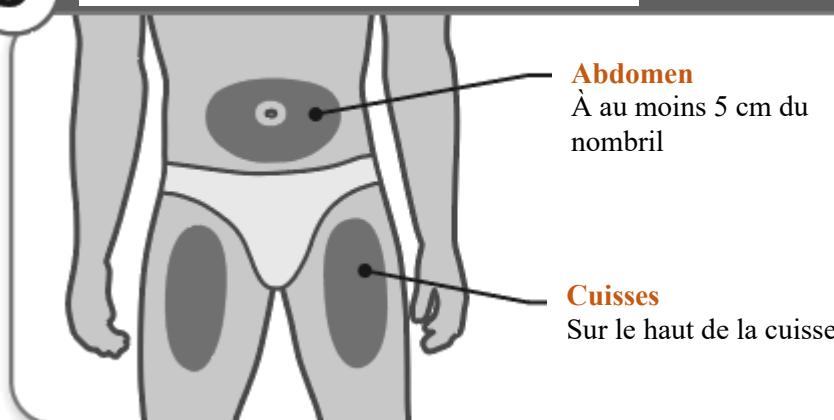


- Inspectez attentivement votre médicament grâce à la fenêtre.
- Inclinez doucement votre seringue préremplie d'avant en arrière pour vérifier le médicament.
- **N'agitez pas** votre seringue préremplie. L'agitation peut endommager votre médicament.
- Assurez-vous que le médicament contenu dans la seringue préremplie est limpide et incolore à brun très clair et exempt de flocons ou de particules. Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air dans la fenêtre. **N'essayez pas** d'éliminer les bulles d'air.

Pour toutes questions à propos de votre médicament, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

5

Choisissez et préparez le site d'injection



**Abdomen**

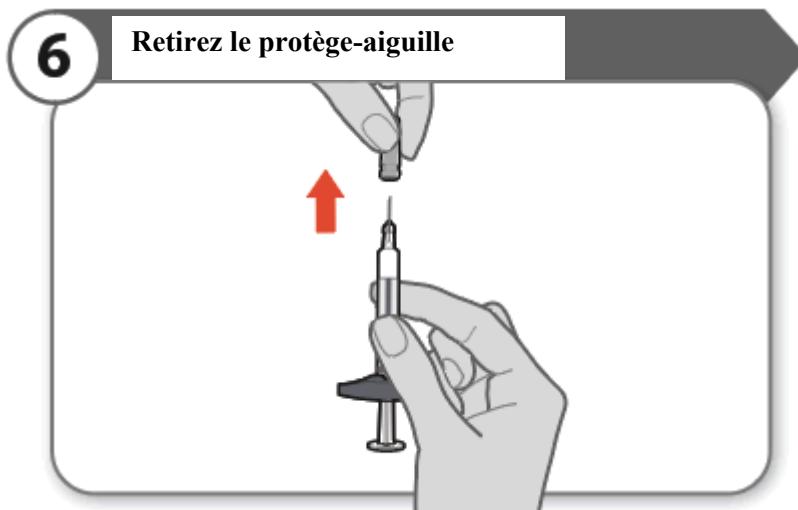
À au moins 5 cm du nombril

**Cuisses**

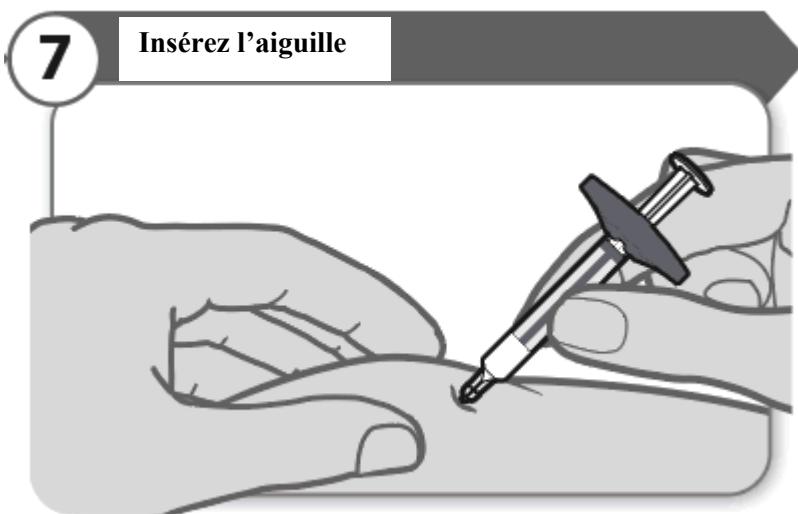
Sur le haut de la cuisse

- Choisissez un site différent à chaque fois que vous pratiquez une auto-injection.
- **N'injectez pas** dans les zones osseuses ou les zones de la peau qui sont contusionnées, rouges, douloureuses (sensibles) ou indurées. Évitez d'injecter dans les zones comportant des cicatrices ou des vergetures.
  - Si vous souffrez de psoriasis, **ne vous injectez pas** directement dans des plaques ou lésions cutanées en relief, épaisses, rouges ou squameuses.

- **N'injectez pas** à travers vos vêtements.
- Nettoyez le site d'injection avec le tampon d'alcool.
- Laissez sécher le site d'injection.



- Tenez la seringue préremplie par le corps de la seringue. Lorsque vous êtes prêt à procéder à l'injection, retirez avec précaution le protège-aiguille en veillant à ne pas vous piquer.
  - Il est normal de voir quelques gouttes de médicament à l'extrémité de l'aiguille lorsque vous enlevez le protège-aiguille.
  - Jetez le protège-aiguille dans un réceptacle destiné aux objets tranchants et pointus.
- Remarque :** soyez prudent lorsque vous manipulez votre seringue préremplie pour éviter une blessure accidentelle par piqûre d'aiguille.



- Pincez délicatement un pli de la zone nettoyée du site d'injection.
  - Insérez l'aiguille jusqu'au bout dans la peau, selon un angle de 45 degrés, comme illustré.
  - Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau pincée.
- Important : Ne réinsérez pas** l'aiguille dans votre peau. Si l'aiguille a déjà été insérée dans la peau et que vous changez d'avis quant à l'endroit où vous devez vous injecter, vous aurez besoin d'une seringue préremplie de remplacement.

**8**

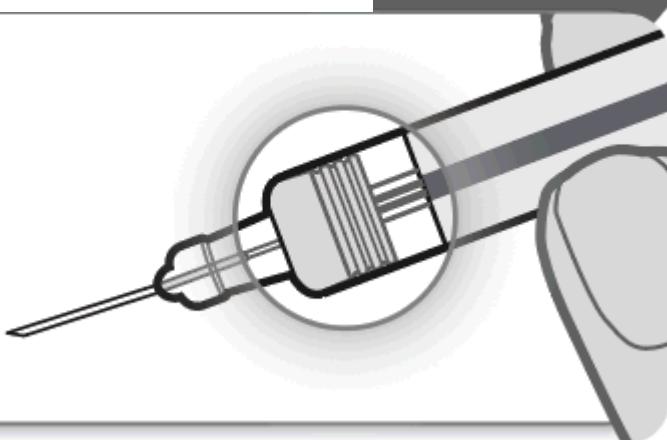
**Injectez le médicament**



- En appliquant une pression lente et constante, poussez la tige du piston jusqu'au bout, jusqu'à ce que le corps soit vide. Il faut habituellement 2 à 5 secondes pour administrer la dose.  
**Remarque :** il est recommandé de maintenir votre seringue préremplie dans la peau pendant 5 secondes supplémentaires après que le piston ait été complètement enfoncé.
- Retirez l'aiguille de la peau en la tenant selon le même angle que pour l'insertion.

**9**

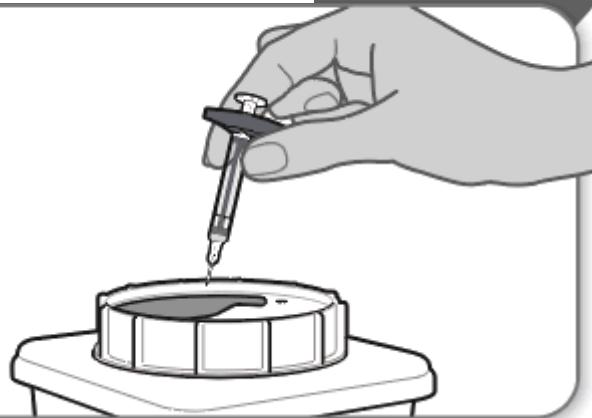
**Vérifiez votre seringue**



- Vérifiez que votre médicament s'est complètement vidé de sa seringue préremplie.
- **Ne jamais réinsérer l'aiguille.**
- **Ne jamais recapuchonner l'aiguille.**  
**Remarque :** si le bouchon gris n'est pas dans la position indiquée, il se peut que vous n'ayez pas injecté tout votre médicament. Parlez-en immédiatement à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

**10**

Jetez la seringue utilisée



- Jetez la seringue immédiatement selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère ou de votre pharmacien et conformément aux lois locales relatives à la santé et à la sécurité.

**11**

Après votre injection



- Examinez attentivement votre site d'injection. En cas de saignement, utilisez une boule de coton ou une compresse propre pour appuyer légèrement sur la zone d'injection pendant quelques secondes.
- **Ne frottez pas** le site.

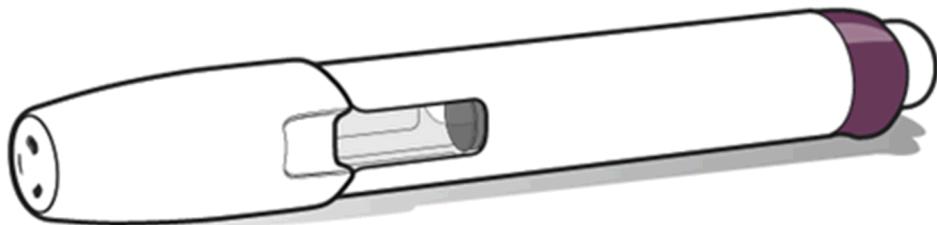
**Remarque :** conservez les seringues inutilisées au réfrigérateur dans leur boîte d'origine.

Voir au verso

Notice : Information du patient

## Notice : Information du patient

### Amsparity 40 mg, solution injectable en stylo prérempli Adalimumab



**Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une carte de rappel patient qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Amsparity et pendant le traitement. Conservez cette carte de rappel patient avec vous.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice (voir rubrique 4).

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Amsparity et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Amsparity
3. Comment utiliser Amsparity
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Amsparity
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Amsparity et dans quels cas est-il utilisé

Amsparity contient la substance active adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (défense) de votre organisme.

Amsparity est destiné au traitement des maladies inflammatoires décrites ci-dessous :

- polyarthrite rhumatoïde,
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire,
- arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent,
- spondylarthrite ankylosante,
- spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante,
- rhumatisme psoriasique,
- psoriasis,
- hidrosadénite suppurée,
- maladie de Crohn,
- rectocolite hémorragique et
- uvéite non infectieuse.

Le principe actif dans Amsparity, 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 $\alpha$ ) 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 $\alpha$ , Amsparity bloque cette action et diminue le processus inflammatoire dans ces maladies.

### Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Amsparity 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 antirhumatismaux modificateurs de la maladie tels que du méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, on vous prescrira Amsparity pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Amsparity peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Amsparity peut ralentir les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Amsparity est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médecin décide que le méthotrexate est inapproprié, Amsparity peut être donné seul.

### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie inflammatoire des articulations qui apparaît habituellement d'abord dans l'enfance.

Amsparity est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans. On pourra d'abord prescrire aux patients des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, les patients peuvent recevoir Amsparity pour traiter leur arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

### Arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent

L'arthrite liée à l'enthésite pédiatrique est une maladie inflammatoire des articulations et des points d'attache entre les tendons et les os.

Amsparity est utilisé pour traiter l'arthrite liée à l'enthésite chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans. Les patients peuvent d'abord recevoir d'autres traitements de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, les patients peuvent recevoir Amsparity pour traiter leur arthrite liée à l'enthésite.

### Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Amsparity est utilisé chez les adultes pour traiter ces maladies. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, vous pourrez recevoir Amsparity pour réduire les signes et symptômes de votre maladie.

### Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une inflammation des articulations associée au psoriasis.

Amsparity est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Amsparity peut ralentir les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

#### Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau inflammatoire qui provoque la formation de plaques squameuses rouges croûteuses couvertes d'écaillles 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.

Amsparity est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Amsparity est également utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans pour lesquels un traitement topique et les photothérapies n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

#### Hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent

L'hidrosadénite suppurée (également appelée maladie de Verneuil, acné inverse) 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'aine et les fesses. Des cicatrices peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Amsparity est utilisé pour traiter l'hidrosadénite suppurée chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Amsparity peut réduire le nombre de nodules et d'abcès que vous avez, et la douleur souvent associée à la maladie. D'autres médicaments pourront d'abord vous être prescrits. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, Amsparity vous sera prescrit.

#### Maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire de l'intestin.

Amsparity 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 votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Amsparity afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie de Crohn.

#### Rectocolite hémorragique chez l'adulte et l'enfant

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin.

Amsparity est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez les adultes et les enfants âgés de 6 à 17 ans. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on pourra vous prescrire d'abord d'autres médicaments. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, vous pourrez recevoir Amsparity pour réduire les signes et symptômes de votre maladie.

#### Uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil. 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). Amsparity agit en réduisant cette inflammation.

Amsparity est utilisé pour traiter :

- les adultes atteints d'uvéite non infectieuse présentant une inflammation de la partie arrière de l'œil ;
- les enfants à partir de 2 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

D'autres médicaments pourront d'abord vous être prescrits. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, vous pourrez recevoir Amsparity pour réduire les signes et symptômes de votre maladie.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Amsparity**

### **N'utilisez jamais Amsparity**

- 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 présentez une infection grave, y compris une tuberculose active, une septicémie (empoisonnement du sang) ou des infections opportunistes (infections inhabituelles associées à un système immunitaire affaibli). Il est important de signaler à votre médecin si vous présentez des symptômes d'infections, par exemple de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires (voir « Avertissements et précautions »).
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Amsparity.

Il est primordial que vous et votre médecin conserviez le nom de marque et le numéro de lot de votre médicament.

#### Réactions allergiques

- Si vous avez des réactions allergiques avec des symptômes tels qu'oppression dans la poitrine, respiration sifflante, sensations vertigineuses, gonflement ou éruption cutanée, arrêtez les injections d'Amsparity 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 Amsparity. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Amsparity. Ce risque peut augmenter si vous avez 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 opportunistes (agents infectieux inhabituels) et septicémie (empoisonnement du sang). Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer le pronostic vital. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, si vous sentez fatigué ou

si vous avez des problèmes dentaires. Votre médecin peut recommander d'arrêter temporairement Amsparity.

### Tuberculose (TB)

- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par adalimumab, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter le traitement par Amsparity. 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 rappel patient.
- 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 (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.

### Voyage/infection récurrente

- Avertissez votre médecin si vous avez habité ou voyagé dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmose, coccidioidomycose ou blastomycose sont endémiques (détectées).
- Informez votre médecin si vous avez des infections qui reviennent ou d'autres problèmes de santé qui augmentent le risque d'infection.
- Vous devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traité par Amsparity. 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.

### Virus de l'hépatite B

- Informez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une infection active par le VHB ou si vous pensez pouvoir avoir un risque d'attraper le VHB. Votre médecin devra effectuer un dépistage du VHB. L'adalimumab peut réactiver l'infection par le VHB chez les personnes porteuses de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection par le VHB peut menacer le pronostic vital.

### Au-delà de 65 ans

- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensible aux infections pendant le traitement par Amsparity. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traité par Amsparity. Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

### Intervention chirurgicale ou dentaire

- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, informez votre médecin que vous êtes traité par Amsparity. Votre médecin peut recommander d'arrêter temporairement Amsparity.

### Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une maladie démyélinisante (maladie qui affecte la gaine isolante entourant les nerfs, telle que la sclérose en plaques), votre médecin évaluera si vous devez recevoir Amsparity ou continuer de recevoir Amsparity. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes tels que des modifications de votre vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes, ou un engourdissement ou des fourmillements dans une partie de votre corps.

### Vaccination

- Certains vaccins contiennent des formes vivantes mais affaiblies de bactéries ou de virus pathogènes qui peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Amsparity. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Il est recommandé, si possible, que les enfants aient reçu les vaccinations prévues pour leur âge avant le début du traitement par Amsparity. Si vous recevez Amsparity alors que vous êtes enceinte, votre enfant peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ cinq 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 reçu Amsparity pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

### Troubles cardiaques

- Il est important d'informer votre médecin si vous avez ou si vous avez eu des problèmes cardiaques graves. Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Amsparity, 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, essoufflement ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin.

### Fièvre, contusions, saignement ou aspect pâle

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de globules sanguins qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, si vous avez des contusions ou saignez très facilement, ou 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 adalimumab ou par d'autres anti-TNFα. 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 et une leucémie (cancers qui touchent les globules sanguins et la moelle osseuse). Si vous prenez Amsparity, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme rare et sévère de lymphome a été observée chez des patients prenant l'adalimumab. Certains de ces patients étaient également traités par les médicaments azathioprine ou mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Amsparity.

- De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant de l'adalimumab. Si de nouvelles zones de peau lésée apparaissent pendant ou après le traitement ou si des marques existantes ou des zones lésées changent d'apparence, dites-le à votre médecin.
- Des cas de cancers autres que des lymphomes ont été signalés chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire spécifique appelée broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF $\alpha$ . Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF $\alpha$  est adapté pour vous.

#### Maladie auto-immune

- Dans de rares cas, le traitement par Amsparity peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels qu'une éruption cutanée persistante inexplicable, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

#### **Autres médicaments et Amsparity**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Amsparity peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond antirhumatismaux (par exemple, sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticoïdes ou médicaments contre la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Vous ne devriez pas prendre Amsparity en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept en raison du risque accru d'infection grave. L'association de l'adalimumab et d'autres antagonistes du TNF avec l'anakinra ou l'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 posez des questions, consultez votre médecin.

#### **Grossesse et allaitement**

Vous devez envisager l'utilisation d'une contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement par Amsparity.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Amsparity 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.

Amsparity peut être utilisé pendant l'allaitement.

Si vous recevez Amsparity pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection. Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez reçu Amsparity pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins. Pour plus d'informations concernant les vaccins, voir rubrique « Avertissements et précautions ».

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Amsparity peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations d'étourdissement (vertiges) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Amsparity.

## **Amsparity contient du polysorbate 80**

Ce médicament contient 0,16 mg de polysorbate 80 par stylo prérempli unidose de 0,8 ml, équivalant à 0,2 mg/ml de polysorbate 80. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

## **Amsparity contient du sodium**

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

### **3. Comment utiliser Amsparity**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin pourra vous prescrire un autre dosage d'Amsparity si vous avez besoin d'une dose différente.

Amsparity est injecté sous la peau (voie sous-cutanée).

Adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La posologie habituelle pour les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde, une spondylarthrite ankylosante, une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab, toutes les deux semaines en dose unique.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Amsparity. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Amsparity peut être donné seul.

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Amsparity, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

*Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 10 kg à moins de 30 kg*

La posologie recommandée d'Amsparity est de 20 mg toutes les deux semaines.

*Enfants, adolescents, et adultes à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus*

La posologie recommandée d'Amsparity est de 40 mg toutes les deux semaines.

Enfants, adolescents et adultes atteints d'arthrite liée à l'enthésite

*Enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg*

La posologie recommandée d'Amsparity est de 20 mg toutes les deux semaines.

### *Enfants, adolescents, et adultes à partir de 6 ans et pesant 30 kg et plus*

La posologie recommandée d'Amsparity est de 40 mg toutes les deux semaines.

#### 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 toutes les deux semaines en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Amsparity aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin. Si cette dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

#### Enfants et adolescents atteints de psoriasis en plaques

##### *Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 15 kg à moins de 30 kg*

La posologie recommandée d'Amsparity est une dose initiale de 20 mg, suivie d'une dose de 20 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines.

##### *Enfants et adolescents de 4 à 17 ans et pesant 30 kg et plus*

La posologie recommandée d'Amsparity est une dose initiale de 40 mg, suivie d'une dose de 40 mg une semaine plus tard. Par la suite, la posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines.

#### Adultes atteints d'hidrosadénite suppurée

Le schéma posologique habituel 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 posologie de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines, suivant la prescription de votre médecin. Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

#### Adolescents atteints d'hidrosadénite suppurée âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg et plus

La posologie recommandée d'Amsparity 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 dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

#### Adultes atteints de maladie de Crohn

Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est initialement de 80 mg (administré sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) suivi deux semaines plus tard de 40 mg toutes les deux semaines. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 160 mg (sous forme de quatre injections de 40 mg le même jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), puis 40 mg toutes les deux semaines. Si cette dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

#### Enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn

### *Enfants et adolescents de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg*

Le schéma posologique habituel est initialement de 40 mg, suivie de 20 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.

Par la suite, la posologie habituelle est de 20 mg toutes les deux semaines. Si cette dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 20 mg toutes les semaines.

### *Enfants et adolescents de 6 à 17 ans et pesant 40 kg et plus*

Le schéma posologique habituel est initialement de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard. Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra 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 dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

### Adultes atteints de rectocolite hémorragique

La posologie habituelle d'Amsparity chez l'adulte atteint de rectocolite hémorragique est initialement 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), puis de 80 mg (en deux injections de 40 mg sur le même jour) deux semaines plus tard, puis de 40 mg toutes les deux semaines. Si cette dose ne fonctionne pas assez bien, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

### Enfants et adolescents atteints de rectocolite hémorragique

#### *Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg*

La dose initiale habituelle d'Amsparity 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'Amsparity est de 160 mg (administrée sous forme de quatre injections de 40 mg sur un jour ou de deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (administrés sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour) deux semaines plus tard. Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.

Les patients atteignant l'âge de 18 ans alors qu'ils reçoivent une dose de 80 mg toutes les deux semaines doivent poursuivre leur traitement à la dose prescrite.

### Adultes atteints d'uvéite non infectieuse

La posologie habituelle chez l'adulte atteint d'uvéite non infectieuse est une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de deux injections de 40 mg sur un jour), suivie de 40 mg administrés toutes

les deux semaines en commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer le traitement par Amsparity 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 Amsparity. Amsparity peut aussi être administré seul.

#### Enfants et adolescents atteints d'uvéite chronique non infectieuse à partir de 2 ans

*Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant moins de 30 kg*

La dose habituelle d'Amsparity est de 20 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Votre médecin peut également prescrire une dose initiale de 40 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose usuelle.

*Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant 30 kg et plus*

La dose usuelle d'Amsparity est de 40 mg toutes les deux semaines, en association au méthotrexate.

Votre médecin peut également prescrire une dose initiale de 80 mg qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle.

#### **Mode et voie d'administration**

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

**Des instructions détaillées sur la façon d'injecter Amsparity, les instructions d'utilisation, sont fournies à la fin de cette notice.**

#### **Si vous avez utilisé plus d'Amsparity que vous n'auriez dû**

Si vous avez injecté accidentellement Amsparity plus souvent que vous ne l'auriez dû,appelez votre médecin ou pharmacien et expliquez-lui que vous en avez pris plus que nécessaire. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

#### **Si vous oubliez d'utiliser Amsparity**

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Amsparity dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser Amsparity**

La décision d'arrêter d'utiliser Amsparity 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, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart sont légers ou modérés. Cependant, certains peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets indésirables peuvent survenir au moins encore 4 mois après la dernière injection d'Amsparity.

**Vous devez consulter un médecin en urgence** si vous remarquez l'un des signes suivants :

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réaction allergique ;
- gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds.

**Informez votre médecin dès que possible** si vous constatez l'un des effets suivants :

- signes et symptômes d'infection tels que fièvre, nausées, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant, sensation de faiblesse ou de fatigue ou toux ;
- symptômes de problèmes nerveux tels que picotements, engourdissement, vision double, ou faiblesse des bras ou des jambes ;
- signes de cancer de la peau tels qu'une bosse ou une plaie ouverte qui ne cicatrice pas ;
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur.

Les signes et symptômes décrits ci-dessus peuvent représenter les effets indésirables listés ci-dessous, qui ont été observés avec l'adalimumab :

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (au ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- éruption cutanée ;
- douleurs dans les muscles ou les articulations.

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections buccales (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections des voies urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière) ;
- déshydratation ;
- troubles de l'humeur (y compris dépression) ;
- anxiété ;
- sommeil difficile ;
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement ;
- migraine ;
- symptômes de compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes) ;
- troubles de la vision ;
- inflammation oculaire ;
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux ;

- vertiges (sensation d'étourdissement) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- bouffées de chaleur ;
- hématome (gonflement solide avec sang coagulé) ;
- toux ;
- asthme ;
- essoufflement ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonnement, brûlure gastrique) ;
- reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse des yeux et de la bouche) ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée avec démangeaisons ;
- contusions ;
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (accumulation de liquide dans l'organisme qui provoque le gonflement des tissus affectés) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou de contusions ;
- mauvaise cicatrisation.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections opportunistes (inhabituelles) (incluant la tuberculose et d'autres infections) qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée ;
- infections neurologiques (y compris méningite virale) ;
- infections oculaires ;
- infections bactériennes ;
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin) ;
- cancer, y compris cancer qui affecte le système lymphatique (lymphome) et mélanome (un type de cancer de la peau) ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent une maladie appelée sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements (frissons) ;
- neuropathie (atteinte nerveuse) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- vision double ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que battements de cœur manqués ;
- 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 entraînant un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale) ;
- inflammation du pancréas qui provoque une douleur intense dans l'abdomen et le dos ;
- difficulté à avaler ;
- œdème du visage (gonflement du visage) ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose du foie (accumulation de graisse dans les cellules hépatiques) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (trouble immunitaire comprenant inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes) ;
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques (tels qu'inflammation du nerf optique de l'œil et syndrome de Guillain-Barré, une maladie 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 la paroi de l'intestin) ;
- hépatite (inflammation du foie) ;
- réactivation de l'infection par le 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 (réaction menaçant le pronostic vital avec symptômes pseudo-grippaux et éruption cutanée avec cloques) ;
- œdème du visage (gonflement du visage) avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (éruption cutanée inflammatoire de la peau) ;
- syndrome de type lupus ;
- angiœdème (gonflement localisé de la peau) ;
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons) ;

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (cancer du sang rare souvent mortel) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpès-virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau.
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire) ;
- prise de poids (pour la plupart des patients, la prise de poids a été faible).

Certains effets indésirables observés avec l'adalimumab ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examens sanguins. Ils incluent :

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- taux faibles de globules blancs ;
- taux faibles de globules rouges ;
- élévation des taux de lipides dans le sang ;
- élévation des enzymes hépatiques.

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevés de globules blancs ;
- taux faibles de plaquettes ;
- élévation des taux d'acide urique dans le sang ;
- taux anormaux de sodium dans le sang ;
- taux faibles de calcium dans le sang ;
- taux faibles de phosphate dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux élevés de lactate déshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang ;
- taux faible de potassium dans le sang.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- taux élevés de bilirubine (test sanguin du foie).

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Amsparity

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette/la boîte après EXP.

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'Amsparity peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une durée maximale de 30 jours, en le protégeant de la lumière. Après avoir été retiré du réfrigérateur pour être conservé à température ambiante, le stylo **doit être utilisé dans les 30 jours ou jeté**, même s'il est remis au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle le stylo a été retiré la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle il doit être jeté.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Amsparity**

La substance active est l'adalimumab.

Les autres composants sont : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, édétate disodique dihydraté, L-méthionine, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Amsparity contient du polysorbate 80 » et « Amsparity contient du sodium »).

### **Comment se présente Amsparity en stylo prérempli et contenu de l'emballage extérieur**

Amsparity 40 mg, solution injectable en stylo prérempli est présenté sous forme de solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

Le stylo prérempli d'Amsparity contient une solution d'adalimumab limpide, incolore à brun très clair.

Chaque boîte contient 1, 2, 4 ou 6 stylos préremplis pour l'utilisation par le patient avec respectivement 2 (1 de rechange), 2, 4 ou 6 tampons d'alcool.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Amsparity est disponible en flacon, en seringue préremplie et/ou en stylo prérempli.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

### **Fabricant**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS

**Kύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.

Tlf.: +45 44 201 100

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург SARL,  
Клон България  
Tel: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvija  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

Tel: +356 21344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

## INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Amsparity (adalimumab)

Stylo prérempli unidose

40 mg, pour injection sous-cutanée

**Gardez cette notice. Ces instructions expliquent, étape par étape, comment préparer et administrer une injection.**

**Conservez votre stylo d'Amsparity au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.**

**Conservez le stylo d'Amsparity dans l'emballage d'origine jusqu'à son utilisation pour le protéger des rayons directs du soleil.**

**Si nécessaire, par exemple lorsque vous voyagez, vous pouvez conserver le stylo Amsparity à la température ambiante jusqu'à 30°C jusqu'à 30 jours.**

**Conservez Amsparity, le matériel d'injection et les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

Amsparity pour injection se présente comme un stylo à usage unique jetable contenant une dose unique de médicament.

**N'essayez pas** d'injecter Amsparity vous-même avant d'avoir lu et compris les instructions d'utilisation. Si votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien décide que vous ou une personne soignante pourriez être en mesure d'administrer vos injections d'Amsparity à domicile, vous devriez recevoir une formation sur la bonne façon de préparer et d'injecter Amsparity.

Il est également important de parler à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien pour vous assurer que vous comprenez bien les instructions de dosage d'Amsparity. Pour vous aider à vous rappeler quand injecter Amsparity, vous pouvez l'indiquer sur votre calendrier à l'avance. Parlez à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien si vous ou votre personne soignante avez des questions sur la bonne façon d'injecter Amsparity.

Après une formation adéquate, Amsparity pour injection peut être auto-administré ou administré par une personne soignante.

### 1. Matériel dont vous avez besoin

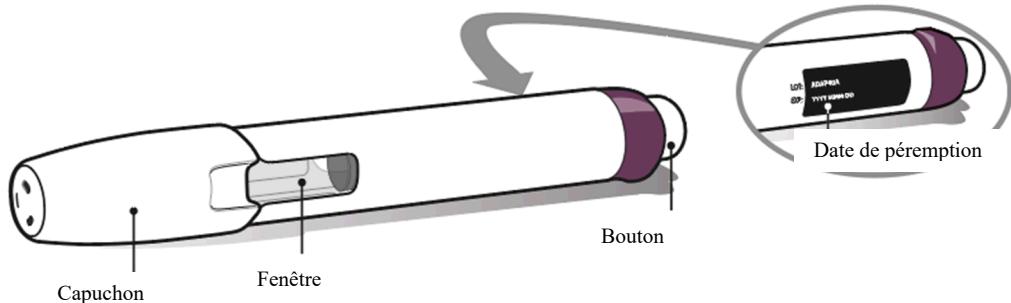
- Pour chaque injection d'Amsparity, vous aurez besoin du matériel suivant. Trouvez une surface propre et plane sur laquelle placer le matériel.
  - 1 stylo d'Amsparity à l'intérieur de la boîte
  - 1 tampon d'alcool, à l'intérieur de la boîte
  - 1 boule de coton ou compresse (non incluse dans votre boîte Amsparity)
  - Un réceptacle destiné aux objets tranchants et pointus approprié (non inclus dans votre boîte Amsparity).

**Important :** Si vous avez des questions au sujet de votre stylo ou de votre médicament Amsparity, parlez-en à votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

### 2. Préparation

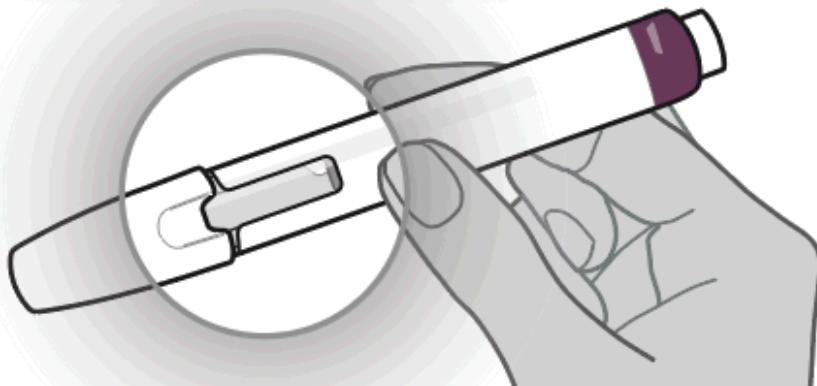
- Sortez la boîte Amsparity du réfrigérateur.
- Sortez 1 stylo d'Amsparity et le tampon d'alcool. Conservez votre stylo à l'abri de la lumière directe du soleil. Remettez la boîte d'origine et tout stylo non utilisé au réfrigérateur.
- **N'utilisez pas** votre stylo si :
  - votre stylo ou la boîte contenant le stylo est tombé, même s'il n'a pas l'air endommagé
  - il a été congelé ou décongelé
  - il semble endommagé
  - les scellés sur la nouvelle boîte sont brisés
  - il a été sorti du réfrigérateur pendant plus de 30 jours
  - la date de péremption est dépassée.

- Si l'une de ces conditions s'applique, jetez votre stylo de la même manière qu'un stylo usagé. Vous aurez besoin d'un nouveau stylo pour faire votre injection.
- Votre stylo peut être utilisé dès la sortie du réfrigérateur.
- Vous constaterez peut-être que l'utilisation de votre stylo à la température ambiante réduit la douleur ou l'inconfort. Laissez votre stylo à température ambiante à l'abri de la lumière directe du soleil pendant 15 à 30 minutes avant votre injection.
- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et séchez-les complètement.
- **Ne pas** retirer le capuchon avant d'être prêt pour l'injection.



**3**

### Vérifiez votre médicament

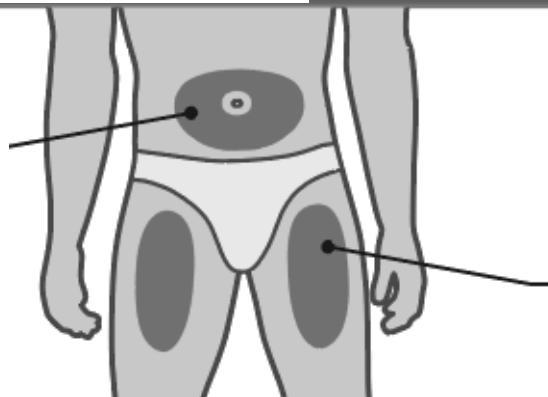


- Inspectez attentivement votre médicament grâce à la fenêtre.
- Inclinez doucement votre stylo d'avant en arrière pour vérifier le médicament.
- **N'agitez pas** votre stylo. L'agitation peut endommager votre médicament.
- Assurez-vous que le médicament contenu dans le stylo est limpide et incolore à brun très clair et exempt de flocons ou de particules. Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air dans la fenêtre. **N'essayez pas** d'éliminer les bulles d'air.

Pour toutes questions à propos de votre médicament, parler-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

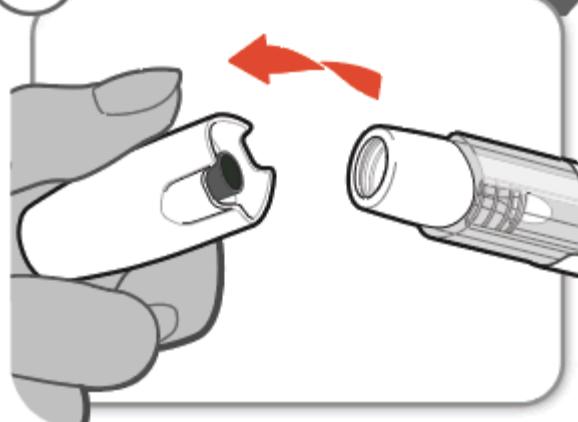
**4****Choisissez et préparez votre site d'injection****Abdomen**

À au moins 5 cm du nombril

**Cuisses**

Sur le haut de la cuisse

- Choisissez un site différent à chaque fois que vous pratiquez une auto-injection.
- **N'injectez pas** dans les zones osseuses ou les zones de la peau qui sont contusionnées, rouges, douloureuses (sensibles) ou indurées. Évitez d'injecter dans les zones comportant des cicatrices ou des vergetures.
  - Si vous souffrez de psoriasis, **ne vous injectez pas** directement dans des plaques ou lésions cutanées en relief, épaisses, rouges ou squameuses.
- **N'injectez pas** à travers vos vêtements.
- Nettoyez le site d'injection avec le tampon d'alcool.
- Laissez sécher le site d'injection.

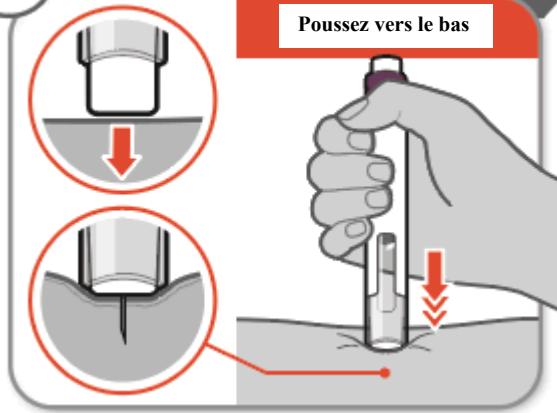
**5****Retirez le capuchon**

- Tournez et retirez le capuchon
- Jetez le capuchon dans un réceptacle destiné aux objets tranchants et pointus ; vous n'en aurez plus besoin.
- Il est normal de voir quelques gouttes de médicament à l'extrémité de l'aiguille lorsque vous enlevez le capuchon.  
**Mise en garde :** manipulez votre stylo avec soin afin d'éviter une blessure accidentelle par piqûre d'aiguille.  
**Remarque :** le protège-aiguille reste à l'intérieur du capuchon après le retrait.

**6**

**Insérez l'aiguille**

Poussez vers le bas



- **Poussez** votre stylo fermement contre la peau selon un angle de 90 degrés, comme illustré.  
**Remarque :** l'aiguille pénètre dans la peau lorsque vous poussez votre stylo vers le bas. Le bouton d'injection se déverrouille lorsque vous appuyez assez fermement sur le stylo.
- **Gardez votre stylo appuyé contre la peau jusqu'à l'étape 8.**  
**Remarque :** Ne réinsérez pas l'aiguille dans votre peau si vous changez d'avis sur l'endroit où vous devez vous injecter. Vous aurez besoin d'un stylo de remplacement si l'aiguille a déjà été insérée dans la peau.

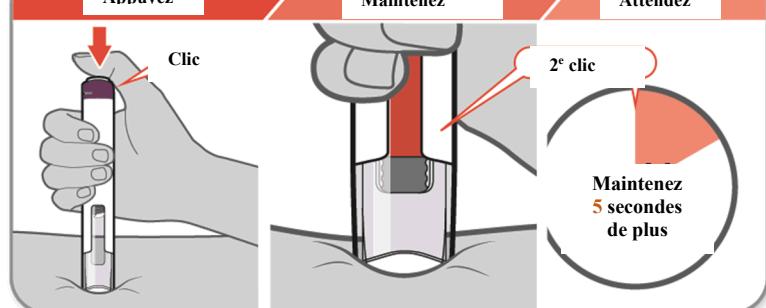
**7**

**Injectez votre médicament**

Appuez

Maintenez

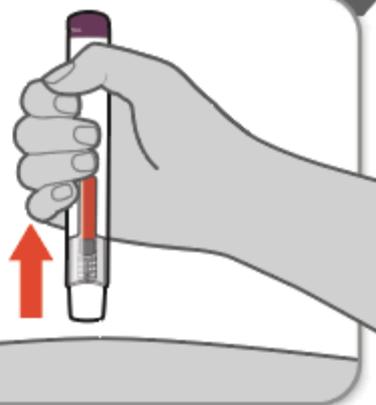
Attendez



- **Appuez** à fond sur le bouton d'injection et vous entendrez un clic. Vous pouvez retirer votre doigt du bouton d'injection lorsque l'injection a commencé.
- **Maintenez** fermement votre stylo contre la peau pendant que la barre orange se déplace à travers la fenêtre. Cela prend habituellement 3 à 10 secondes pour administrer la dose.
- **Patinez au moins 5 secondes de plus** après le 2<sup>e</sup> clic pour permettre l'absorption du médicament.  
**Remarque :** Si vous ne pouvez pas appuyer sur le bouton d'injection, c'est parce que vous n'appuyez pas assez fermement sur le stylo. Retirez votre doigt du bouton d'injection et appuyez plus fermement votre stylo contre la peau. Essayez ensuite d'appuyer à nouveau sur le bouton. Si cela ne fonctionne pas, l'étirement ou le pincement de la peau peut rendre le site d'injection plus ferme, ce qui facilite l'appui sur le bouton d'injection.

**8**

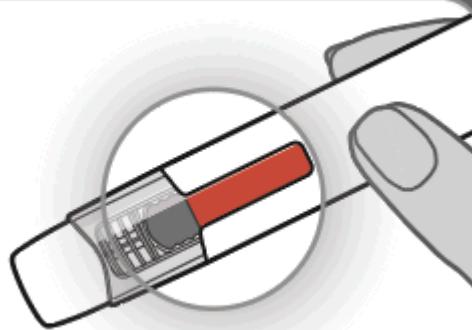
Retirez votre stylo



- **Ne retirez pas votre stylo avant d'avoir patienté au moins 5 secondes après le 2<sup>e</sup> clic.**
- Retirez votre stylo de la peau.  
**Remarque :** lorsque vous retirez le stylo de la peau, l'aiguille est automatiquement protégée. Si vous voyez plus d'une petite goutte de médicament sur la peau après l'injection, attendez un peu plus longtemps pour retirer le stylo de la peau la prochaine fois.

**9**

Vérifiez la fenêtre



- Vous devriez voir une barre orange dans la fenêtre.
- Si la fenêtre n'est pas orange ou si le médicament semble toujours en cours d'injection, cela signifie que vous n'avez pas reçu une dose complète. Parlez-en immédiatement à votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.
- **N'injectez pas une autre dose.**



- Jetez le stylo immédiatement selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère ou de votre pharmacien et conformément aux lois locales relatives à la santé et à la sécurité.



- Examinez attentivement votre site d'injection. En cas de saignement, utilisez une boule de coton ou une compresse propre pour appuyer légèrement sur la zone d'injection pendant quelques secondes.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.  
**Remarque :** conservez les stylos inutilisés au réfrigérateur dans leur boîte d'origine.

Voir au verso

Notice : Information du patient