

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Yuflyma 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

Yuflyma 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

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

Yuflyma 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

Une seringue unidosse préremplie de 0,4 ml contient 40 mg d'adalimumab.

Yuflyma 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

Un stylo prérempli unidosse de 0,4 ml contient 40 mg d'adalimumab.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable (injection)

Solution claire à légèrement opalescente, incolore à brun pâle.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Polyarthrite rhumatoïde

Yuflyma en association avec le méthotrexate, est indiqué pour :

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

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

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

méthotrexate.

### Arthrite juvénile idiopathique

#### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

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

#### *Arthrite liée à l'enthésite*

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

### Spondylarthrite axiale

#### *Spondylarthrite ankylosante (SA)*

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

#### *Spondylarthrite axiale sans signes radiographique de SA*

Yuflyma 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

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

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

### Psoriasis

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

#### Psoriasis en plaques pédiatrique

Yuflyma est indiqué pour le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants 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.

### Hidradénite suppurée (HS)

Yuflyma est indiqué pour le traitement de l'hidradénite suppurée (Acné Inversée ou maladie de Verneuil)

active modérée à sévère, chez les adultes et 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

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

### Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Yuflyma 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

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

### Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

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

### Uvéite

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

### Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

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

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

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

Pendant le traitement par Yuflyma, 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 de Yuflyma 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 Yuflyma.

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

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

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

#### Interruption du traitement

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

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

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

La posologie recommandée de Yuflyma pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signe radiographique 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 de Yuflyma pour débiter le traitement chez l'adulte est de 80 mg par voie sous-cutanée. La posologie se poursuivra une semaine après par 40 mg en voie sous-cutanée une semaine sur deux.

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

### *Hidradénite suppurée*

Le schéma posologique recommandé de Yuflyma chez les patients adultes atteints d'hydrosadénite suppurée (HS) est d'une dose initiale de 160 mg au Jour 1 (administrée sous forme de 4 injections de 40 mg sur un jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg deux semaines après au Jour 15 (administrée sous forme de 2 injections de 40 mg sur un jour). Deux semaines plus tard (Jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines (administrés sous forme de deux injections de 40 mg par jour). Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Yuflyma. Au cours du traitement par Yuflyma, 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, Yuflyma 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines pourrait être réintroduit (voir rubrique 5.1).

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

### *Maladie de Crohn*

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

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

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

Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement par Yuflyma 40 mg toutes les deux semaines est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg de Yuflyma 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 de traitement devra être soigneusement reconsidérée chez

un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

### *Rectocolite hémorragique*

Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé de Yuflyma 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 Yuflyma 40 mg toutes les deux semaines est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg de Yuflyma 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 Yuflyma ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais.

### *Uvéite*

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

Une évaluation annuelle des bénéfices et risques liés à la poursuite du traitement à long terme est recommandée (voir rubrique 5.1).

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

#### *Insuffisants rénaux et/ou hépatiques*

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

### Population pédiatrique

#### *Arthrite juvénile idiopathique*

#### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 2 ans*

La posologie recommandée de Yuflyma pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (Tableau 1). Yuflyma est administré

toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

**Tableau 1. Posologie de Yuflyma pour chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

Poids du patient	Schéma thérapeutique
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.

#### Arthrite liée à l'enthésite

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

**Tableau 2. Posologie de Yuflyma chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite**

Poids du patient	Schéma thérapeutique
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.

#### *Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante*

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

#### *Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent*

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

**Tableau 3. Posologie de Yuflyma chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques**

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

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

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

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

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

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

Il n'existe pas d'essais cliniques conduits 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 de Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma. Au cours du traitement par Yuflyma, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique.

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

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

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

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

#### *Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent*

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

**Tableau 4. Posologie d’adalimumab 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.

*Rectocolite hémorragique chez l’enfant et l’adolescent*

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

**Tableau 5. Posologie de Yuflyma chez les enfants et les adolescents atteints de rectocolite hémorragique**

Poids du patient	Dose d’induction	Dose d’entretien à partir de la semaine 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <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> </ul>	• 80 mg toutes les deux semaines

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg à la semaine 2 (deux injections de 40 mg le jour de l'injection)</li> </ul>	
--	--	--

\* Pour les patients atteignant l'âge de 18 ans pendant le traitement par Yuflyma, 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.

#### *Uvéite chez l'enfant et l'adolescent*

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

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

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

Poids du patient	Schéma thérapeutique
< 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 Yuflyma, 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'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 5.2).

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

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

#### Mode d'administration

Yuflyma est administré en injection sous-cutanée.

Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice.

D'autres dosages et présentations d'Yuflyma 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 autre infection sévère, telle que la septicémie, et les infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

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

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Traçabilité

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

##### Infections

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

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

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

##### *Infections graves*

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

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

##### *Tuberculose*

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

Avant l'instauration du traitement par Yuflyma, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (« latente »). Ce bilan doit comprendre une évaluation médicale détaillée chez les patients ayant des antécédents de tuberculose ou d'exposition antérieure possible à des

patients atteints de tuberculose active et/ou d'un traitement immunosuppresseur actuel ou ancien. Des tests de dépistage appropriés (par exemple test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est conseillé de noter la réalisation et les résultats de ces tests dans la carte de surveillance du patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut donner des faux négatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés.

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

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

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

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

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

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

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

#### *Autres infections opportunistes*

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

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

#### Réactivation de l'hépatite B

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

traitement de l'hépatite B.

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

### Événements neurologiques

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

### Réactions allergiques

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

### Immunosuppression

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

### Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

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

Des tumeurs malignes, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des adultes jeunes (jusqu'à l'âge de 22 ans) traités par des anti-TNF (initiation du traitement avant l'âge de 18 ans), y compris l'adalimumab. La moitié de ces cas environ

étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes parmi lesquels des cancers rares généralement associés à un contexte d'immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes ne peut être exclu chez l'enfant et l'adolescent traités par anti-TNF.

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

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

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

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

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

### Réactions hématologiques

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

### Vaccinations

Des réponses anticorps similaires au vaccin pneumococcique valence 23 standard et à la vaccination

contre le virus trivalent de la grippe ont été observées dans une étude chez 226 adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par l'adalimumab ou un placebo. Il n'y a pas de données disponibles sur la transmission secondaire d'infection par des vaccins vivants chez les patients recevant l'adalimumab.

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

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

### Insuffisance cardiaque congestive

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

### Processus auto-immuns

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

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

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

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

### Chirurgie

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

limitée.

### Occlusion du grêle

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

### Sujets âgés

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

### Population pédiatrique

Voir Vaccinations ci-dessus.

### Teneur en sodium

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

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

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

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

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

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

### Femmes en âge de procréer

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

### Grossesse

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

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

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

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

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

### Allaitement

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

### Fertilité

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

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

Yuflyma 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 de Yuflyma (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

## Résumé du profil de tolérance

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

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

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

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

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

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

## Population pédiatrique

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

## Liste des effets indésirables

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

**Tableau 7. Effets indésirables**

<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 infections des voies respiratoires basses et infections des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique)
	Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe), Infections intestinales (y compris gastroentérite virale), Infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona), Infections de l'oreille, Infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires), Infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale), Infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite), Infections fongiques, Infections articulaires
	Peu fréquent	Infections neurologiques (y compris méningite virale), Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmosis et infections à Mycobacterium avium complex), 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 neuroendocrinien cutané) <sup>1)</sup> , Sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique*	Très fréquent	Leucopénie (avec neutropénie et agranulocytose), Anémie
	Fréquent	Leucocytose, Thrombocytopénie
	Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique
	Rare	Pancytopénie

Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité, Allergies (y compris allergie saisonnière)
	Peu fréquent	Sarcoïdose <sup>1)</sup> , Vascularite
	Rare	Anaphylaxie <sup>1)</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Augmentation du taux de lipides
	Fréquent	Hypokaliémie, Augmentation de l'acide urique, Taux anormal de sodium dans le sang, Hypocalcémie, Hyperglycémie, Hypophosphatémie, Déshydratation
Affections psychiatriques	Fréquent	Troubles de l'humeur (y compris dépression), Anxiété, Insomnie
Affections du système nerveux*	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Paresthésies (y compris hypoesthésie), Migraine, Compression des racines nerveuses
	Peu fréquent	Accident 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	Anévrisme aortique, Occlusion vasculaire,

		Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*	Fréquent	Asthme, Dyspnée, Toux
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire <sup>1)</sup> , Maladie pulmonaire interstitielle, Broncho-pneumopathie chronique obstructive, Pneumonie, Épanchement pleural <sup>1)</sup>
	Rare	Fibrose pulmonaire <sup>1)</sup>
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, 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	Enzymes hépatiques élevées
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire, Stéatose hépatique, Hyperbilirubinémie
	Rare	Hépatite, Réactivation d'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, Alopécie <sup>1)</sup> , Prurit
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes, Cicatrice
	Rare	Érythème polymorphe <sup>1)</sup> , Syndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , Angioœdème <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 du tissu conjonctif	Très fréquent	Douleur musculo-squelettiques
	Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique)
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse, Lupus érythémateux disséminé
	Rare	Syndrome type lupus <sup>1)</sup>
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale, Hématurie
	Peu fréquent	Nycturie
Affections de l'appareil génital et affection mammaire	Peu fréquent	Troubles de la fonction érectile
Affections générales et réactions au site d'administration*	Très fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection)
	Fréquent	Douleur thoracique, Œdème, Fièvre <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), Augmentation du taux sanguin de lactate deshydrogénase
	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.

### Hidradénite suppurée

Le profil de sécurité chez les patients atteints d'HS traités par adalimumab de façon hebdomadaire

correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab.

### Uvéite

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

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### *Réactions au point d'injection*

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

#### *Infections*

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, la fréquence des infections a été de 1,51 par patient-année dans le groupe 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 des infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmosse disséminée ou histoplasmosse extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente.

#### *Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs*

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

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec l'adalimumab d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, d'hydrosadénite suppurée, de la maladie de Crohn, de rectocolite

hémorragique et d'uvéïte, un taux (intervalle de confiance à 95 %) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 6,8 (4,4 – 10,5) a été observé pour 1 000 patient-années parmi les 5 291 patients traités par adalimumab, versus un taux de 6,3 (3,4 – 11,8) pour 1 000 patient-années parmi les 3 444 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 4,0 mois pour les patients traités par adalimumab et de 3,8 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance à 95 %) de cancers de la peau non mélanomes était de 8,8 (6,0 – 13,0) pour 1 000 patient-années pour les patients traités par adalimumab et de 3,2 (1,3 – 7,6) pour 1 000 patient-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,7 (1,4 – 5,4) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance à 95 %). Le taux (intervalle de confiance à 95 %) de lymphomes était de 0,7 (0,2 – 2,7) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle.

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

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

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

#### *Auto-anticorps*

Des recherches d'auto-anticorps répétées ont été effectuées sur des échantillons de sérum des patients des essais I-V dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces essais, les titres d'anticorps antinucléaires initialement négatifs étaient positifs à la semaine 24 chez 11,9 % des patients traités par adalimumab et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3 441 traités par adalimumab dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux.

#### *Événements hépatobiliaires*

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

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III 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  $\geq 3$  x LSN sont survenues chez 6,1 % des patients traités par adalimumab et chez 1,3 % des patients du groupe contrôle. La plupart des élévations 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 cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations d'ALAT  $\geq 3$  x LSN sont survenues chez 0,9% des patients traités par adalimumab et chez 0,9% des patients du groupe contrôle.

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

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés de l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'uvéïte pour une durée allant jusqu'à 80 semaines, avec une durée médiane d'exposition de respectivement 166,5 jours et 105,0 jours pour les patients traités par adalimumab et les patients du groupe contrôle, des élévations 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 l'essai clinique contrôlé de phase III de l'adalimumab mené chez des enfants et des adolescents atteints de rectocolite hémorragique (N = 93) qui a évalué l'efficacité et le profil de sécurité d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) administrée une semaine sur deux (N = 31) et d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) administrée chaque semaine (N = 32), à la suite d'une dose d'induction ajustée en fonction du poids corporel de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 (N = 63), ou d'une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, d'un placebo à la semaine 1, et d'une dose de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 (N = 30), des élévations de l'ALAT  $\geq 3$  x LSN sont survenues chez 1,1 % (1/93) des patients.

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

#### Administration concomitante d'azathioprine/6-mercaptopurine

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

l'adalimumab utilisé seul.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### **4.9 Surdosage**

Aucune toxicité dose-limitante n'a été observée au cours des essais cliniques. La dose la plus élevée évaluée était constituée de multiples doses intraveineuses de 10 mg/kg, ce qui correspond à 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

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

#### Mécanisme d'action

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

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

#### Effets pharmacodynamiques

Après traitement par adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration 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'hydrosadénite suppurée après traitement par adalimumab. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une réduction du nombre de cellules exprimant les marqueurs de l'inflammation dans le colon 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 l'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 sécurité d'adalimumab ont été évalués dans cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle. Certains patients ont été traités pendant 120 mois. La douleur au point d'injection d'adalimumab 40 mg/0,4 ml a été évaluée dans deux études randomisées, contrôlées avec comparateur actif, en simple aveugle, croisées en deux phases.

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

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

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

L'étude IV sur la PR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de médicament anti-rhumatismal de fond ou pouvaient poursuivre leur traitement rhumatologique préexistant pourvu que ce dernier soit stable depuis au moins 28 jours. Ces traitements comprenaient le méthotrexate, le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients après randomisation ont reçu soit 40 mg d'adalimumab soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

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

Les études VI et VII sur la PR ont chacune évalué 60 patients âgés de 18 ans et plus atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère. Les patients inclus étaient soit des patients en cours de traitement par adalimumab 40 mg/0,8 ml avec une estimation moyenne de leur douleur au point d'injection à au moins 3 cm (sur une EVA de 0 à 10 cm) soit des patients naïfs de traitement biologique

qui débutaient adalimumab 40 mg/0,8 ml. Les patients étaient randomisés pour recevoir une dose unique d'adalimumab 40 mg/0,8 ml ou d'adalimumab 40 mg/0,4 ml, suivie d'une injection unique du traitement opposé lors de l'administration suivante.

Le critère de jugement principal des études I, II et III sur la PR et le critère de jugement secondaire de l'étude IV sur la PR étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24e ou la 26e semaine. Le critère de jugement principal dans l'étude V sur la PR était le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ACR 50 à la semaine 52. Les études III et V sur la PR avaient un critère de jugement principal supplémentaire à 52 semaines à savoir le retard de progression de la maladie (attesté par les résultats radiologiques). L'étude III sur la PR avait aussi comme critère de jugement principal les modifications de la qualité de vie. Le critère de jugement principal des études VI et VII dans la PR était la douleur au point d'injection survenant immédiatement après l'injection, mesurée par une EVA de 0 à 10 cm.

### Réponse ACR

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

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

Réponse	Étude I <sup>a**</sup> sur la PR		Étude II <sup>b**</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	SO	SO	SO	SO	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mois	6,7%	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mois	SO	SO	SO	SO	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mois	3,3 %	23,8 %	1,8%	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mois	SO	SO	SO	SO	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 administrés 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 qui avaient été randomisés dans le bras adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, 114 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 5 ans. Parmi ces patients, 86 patients (75,4 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 72 patients (63,2 %) ont eu une réponse ACR 50 et 41 patients (36 %) ont eu une réponse ACR 70.

Sur 207 patients, 81 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 64 patients (79,0 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 56 patients (69,1 %) ont eu une réponse ACR 50 et 43 patients (53,1 %) ont eu une réponse ACR 70.

Dans l'étude IV sur la PR, la réponse ACR 20 des patients traités par 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/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 monothérapie par adalimumab et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

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

A la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association adalimumab/méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 < 2,6) comparativement à 20,6 % des patients ayant reçu le méthotrexate seul et 23,4 % des patients ayant reçu l'adalimumab seul. Le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate ( $p < 0,001$ ) et à l'adalimumab en monothérapie ( $p < 0,001$ ) dans l'obtention d'un état d'activité basse de la maladie pour les patients chez qui une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avait été récemment diagnostiquée. La réponse pour les deux bras de monothérapie était similaire ( $p = 0,447$ ). Sur 342 patients initialement randomisés pour recevoir l'adalimumab seul ou l'association adalimumab/méthotrexate qui ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert, 171 patients ont terminé 10 ans de traitement par 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 une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 48 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base. À 10 ans, 79 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 40 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base.

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

	Placebo/ MTX <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 p
TSS	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Score d'érosion	1,6	0,00	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 variation 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 variation du score total de Sharp (voir Tableau 11).

**Tableau 11.**  
**Variations 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 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 monothérapie par adalimumab et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

A la suite de 52 et 104 semaines de traitement, le pourcentage de patients sans progression (variation du score total de Sharp modifié par rapport à la valeur de base  $\leq 0,5$ ) était significativement supérieur avec le traitement par l'association 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 variation moyenne du score total de Sharp modifié à 10 ans par rapport à la valeur de base a été de 10,8 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le méthotrexate en monothérapie, 9,2 chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'adalimumab en monothérapie et 3,9 chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'association adalimumab/méthotrexate. Les proportions correspondantes de patients ne présentant pas de progression radiographique ont été respectivement de 31,3 %, 23,7 % et 36,7 %.

#### Qualité de vie et capacités fonctionnelles

La qualité de vie en rapport avec la santé et la fonction physique ont été évaluées au moyen de l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Evaluation de l'état de Santé (Health Assessment Questionnaire, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal de jugement pré-spécifié à la 52ème semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration de l'adalimumab ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration 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.

#### Douleur au point d'injection

Pour les études dans la PR croisées et regroupées VI et VII, une différence statistiquement significative concernant la douleur au point d'injection, immédiatement après l'administration, a été observée entre adalimumab 40 mg/0,8 ml et adalimumab 40 mg/0,4 ml (EVA moyenne de 3,7 cm versus 1,2 cm, échelle de 0 à 10 cm,  $P < 0,001$ ), ce qui représente une réduction médiane de 84 % de la douleur au point d'injection.

### *Spondylarthrite axiale*

#### *Spondylarthrite ankylosante (SA)*

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

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

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

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

\*\*\*, \*\* Statistiquement significatif à une valeur  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  pour toutes les comparaisons entre

l'adalimumab et le placebo aux semaines 2, 12 et 24

<sup>a</sup> Évaluations dans la 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, double-aveugle, contrôlée contre placebo (II) de 82 patients adultes atteints d'une spondylarthrite ankylosante active.

#### Spondylarthrite axiale sans signes radiographique 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 2 semaines a été évalué dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo d'une durée de 12 semaines menée chez 185 patients atteints de nr-axSpA active (le score initial moyen d'activité de la maladie [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] était de 6,4 chez les patients traités par 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.

A l'inclusion dans l'étude, 33 patients (18 %) étaient traités de façon concomitante par des DMARD et 146 patients (79 %) par des AINS. La période en double aveugle a été suivie d'une période en ouvert au cours de laquelle les patients ont reçu 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 % ***
Rémission partielle ASAS	5%	16% *
BASDAI <sup>b</sup> 50	15%	35% **
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
Maladie inactive ASDAS	4%	24 % ***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> IRM articulations sacro-iliaques <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC IRM colonne vertébrale <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

<sup>a</sup> Évaluation de la Société internationale de spondylarthrite (*Spondyloarthritis International Society*)

<sup>b</sup> index BASDAI

<sup>c</sup> Score d'activité de la maladie de spondylite ankylosante

<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.

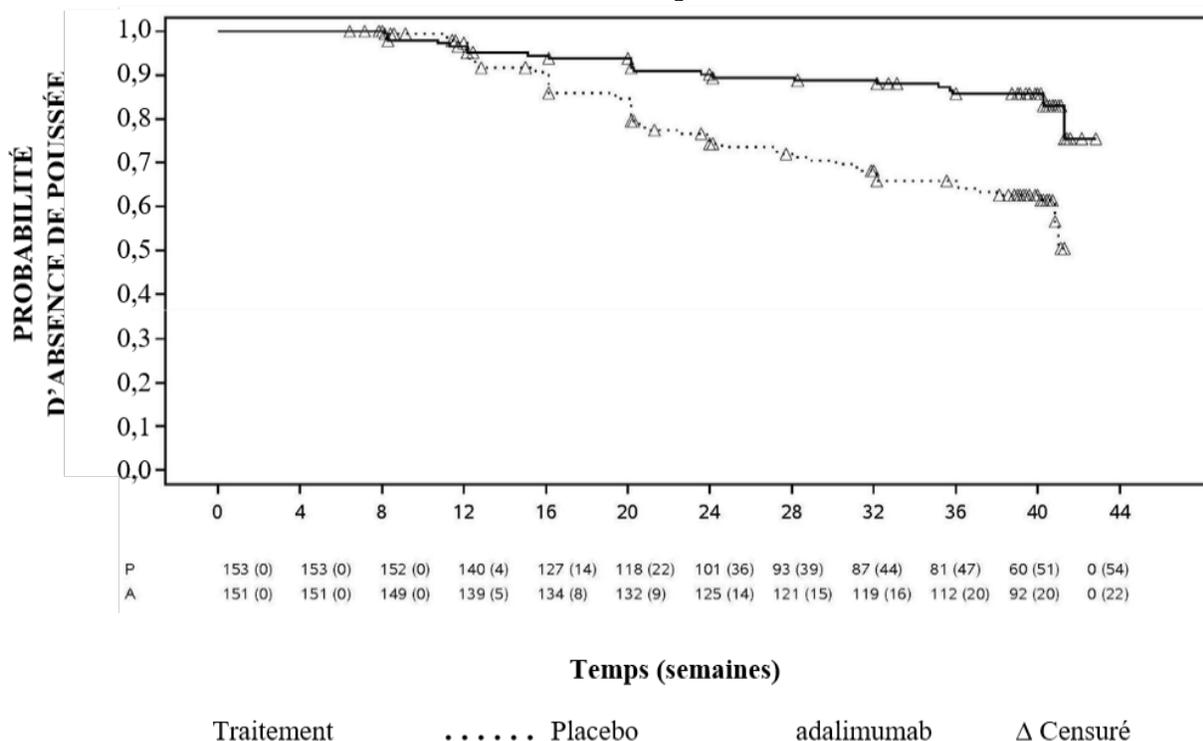
### *Étude nr-axSpA II*

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

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

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



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

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**

Réponse en double aveugle à la semaine	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 ≥ 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 modérément à sévèrement actif dans deux études contrôlées contre placebo, les études I et II sur le RPs. Dans l'étude I sur le RPs d'une durée de 24 semaines, on a traité 313 patients adultes qui avaient une réponse inadéquate à un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien, et parmi lesquels environ 50 % prenaient du méthotrexate. Dans l'étude II sur le RPs d'une durée de 12 semaines, 100 patients qui présentaient une réponse inadéquate à un traitement de fond, ont été traités. A la fin des 2 études, 383 patients ont été recrutés dans une étude d'extension en ouvert, au cours de laquelle ils ont reçu 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux (1 sem/2).

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

**Tableau 15**  
**Réponse ACR des les 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 % ***	s/o	s/o
ACR 50				
Semaine 12	4%	36 % ***	2%	25 % ***
Semaine 24	6%	39 % ***	s/o	s/o
ACR 70				
Semaine 12	1%	20% ***	0%	14% *
Semaine 24	1%	23 % ***	s/o	s/o

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

\* p < 0,05 pour toutes les comparaisons entre l'adalimumab et le placebo SO, sans objet

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

Les modifications radiographiques ont été évaluées lors des études du rhumatisme psoriasique. Des images radiographiques des mains, des poignets et des pieds ont été obtenues au début de l'étude puis au cours de la semaine 24 de la phase en double 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 ± ET) 0,8 ± 2,5 dans le groupe placebo (à la semaine 24) contre 0,0 ± 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 chronique en plaques (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 tolérance de l'adalimumab ont également été étudiées chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds qui étaient candidats à un traitement systémique dans une étude randomisée en double aveugle (étude III sur le psoriasis).

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

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

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

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

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

	<b>Placebo</b> <b>N=398</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg 1 sem/2</b> <b>N = 184</b> <b>n (%)</b>
<b><math>\geq</math> PASI 75<sup>a</sup></b>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI 100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>

<b>PGA : Clair/minimal</b>	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 vs. Placebo		

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

	<b>Placebo</b> N=53 n (%)	<b>MTX</b> N = 110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg 1 sem/2</b> N=108 n (%)
<b>≥ PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA : Clair/minimal</b>	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 (incluse) se traduisant par une réponse < PASI 50 par rapport à l'inclusion, avec un minimum d'augmentation de 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33). Parmi les patients présentant une diminution de la réponse appropriée après la re-randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l'étude d'extension en ouvert, 38 % (25/66) et 55 % (36/66) ont retrouvé une réponse PASI 75 au bout de respectivement 12 et 24 semaines de traitement.

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

L'étude III dans le psoriasis (REACH) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab versus placebo chez 72 patients présentant un psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab suivi par 40 mg toutes les 2 semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. A 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**  
**Etude IV sur le psoriasis - Résultats d'efficacité à 16, 26 et 52 semaines**

Critères	semaine 16 contrôlée versus placebo		semaine 26 contrôlée versus placebo		semaine 52 en ouvert
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg /2 sem N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg /2 sem N=109	Adalimumab 40 mg /2 sem N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F clair/minimal et $\geq$ 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.

#### *Hidradénite suppurée*

La sécurité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées au cours d'études randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo et d'une étude d'extension en ouvert chez des patients adultes atteints

d'hydrosadénite 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 l'adalimumab a été de 762 jours. Tout au long des 3 études, les patients ont utilisé quotidiennement un antiseptique local sur leurs lésions.

### Réponse clinique

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

À la semaine 12, il y a eu significativement plus de réponders 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 chaque semaine	Placebo	Adalimumab 40 mg chaque semaine

Hidradénite 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 présentant un score de la douleur cutanée à l'inclusion  $\geq 3$ , sur la base d'une échelle numérique de 0-10, avec 0 = aucune douleur cutanée et 10 = pire douleur cutanée imaginable.

Le traitement par 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.

Comparativement 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 (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 de réponse clinique HiSCR à la semaine 36 était plus élevé chez les patients recevant l'adalimumab toutes les semaines par rapport aux patients chez lesquels la fréquence d'administration était réduite à toutes les deux semaines ou chez lesquels le traitement était interrompu (voir tableau 20).

**Tableau 20**  
**Pourcentage de patients<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 toutes les semaines**

	<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 sécurité.

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 d'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 versus placebo. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 80 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

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

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

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

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

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

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

\**p* < 0,001

\*\**p* < 0,01

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

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

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

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

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

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

\*\* p < 0,02 pour adalimumab versus placebo, comparaisons combinées 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 l'adalimumab. 88 et 189 patients, respectivement, sont restés en rémission clinique. La réponse clinique (CR-100) a été maintenue chez 102 et 233 patients, respectivement.

### Qualité de vie

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

### Rectocolite hémorragique

La tolérance et l'efficacité de doses multiples d'adalimumab ont été évaluées chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score

endoscopique de 2 à 3) dans des études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo.

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

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

	Placebo	40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines
Semaine 52	<b>N=246</b>	<b>N=248</b>
Réponse clinique	18 %	30 %*
Rémission clinique	9 %	17 %*
Cicatrisation des muqueuses	15 %	25 %*
Rémission sans stéroïdes pendant $\geq 90$ jours <sup>a</sup>	6 %	13 %*
	<b>(N = 140)</b>	<b>(N = 150)</b>
Semaines 8 et 52		
Réponse soutenue	12 %	24 %**
Rémission soutenue	4 %	8 %*
Cicatrisation soutenue des muqueuses	11 %	19 %*

Une rémission clinique est définie par un score Mayo  $\leq 2$  sans aucun sous-score  $> 1$  ; La réponse clinique est une diminution du score Mayo  $\geq 3$  points et  $\geq 30\%$  par rapport à la valeur de base associée à une diminution du sous-score de saignement rectal [SSR]  $\geq 1$  ou une valeur absolue du SSR de 0 ou 1 ;

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

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

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

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

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

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

### Taux d'hospitalisation

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

### Qualité de vie

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

### Uvéite

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

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

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

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

Les patients ayant terminé les études UV I et UV II étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme non contrôlée d'une durée initialement prévue de 78 semaines. Les patients ont été autorisés à continuer à prendre le médicament de l'étude au-delà de la semaine 78 jusqu'à ce qu'ils aient accès à 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 la rechute (mois)	HR <sup>a</sup>	IC à 95 % pour 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>						
<b>Analyse principale (ITT)</b>						
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>						
<b>Analyse principale (ITT)</b>						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	EA <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

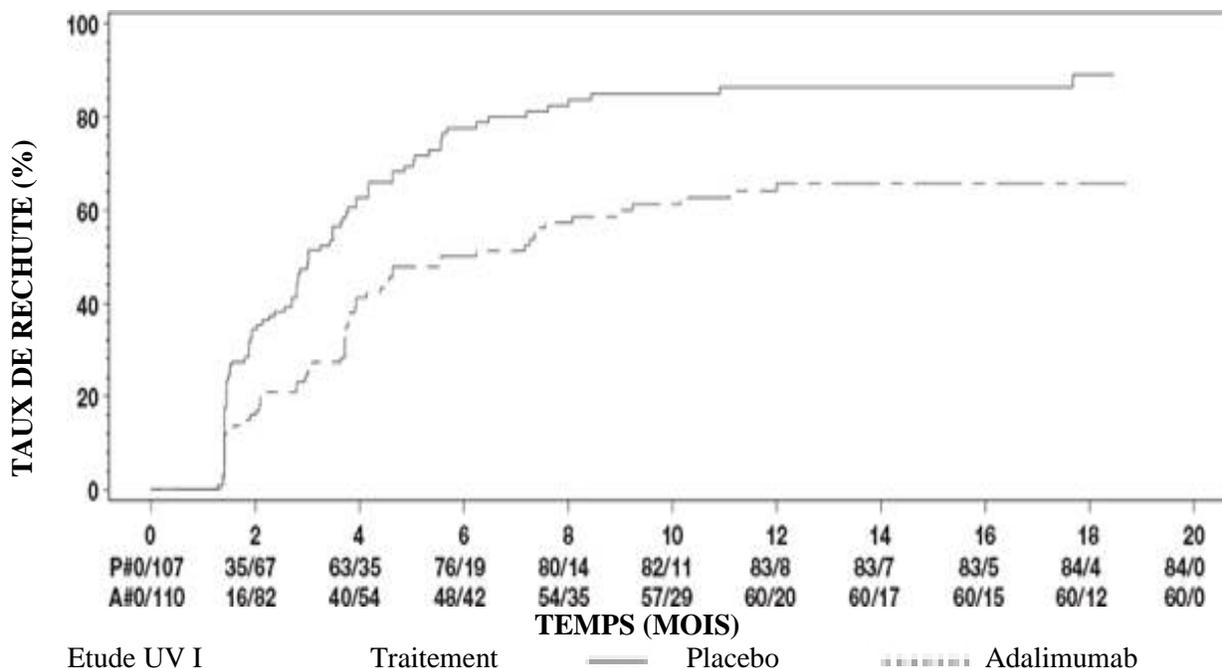
Remarque : la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

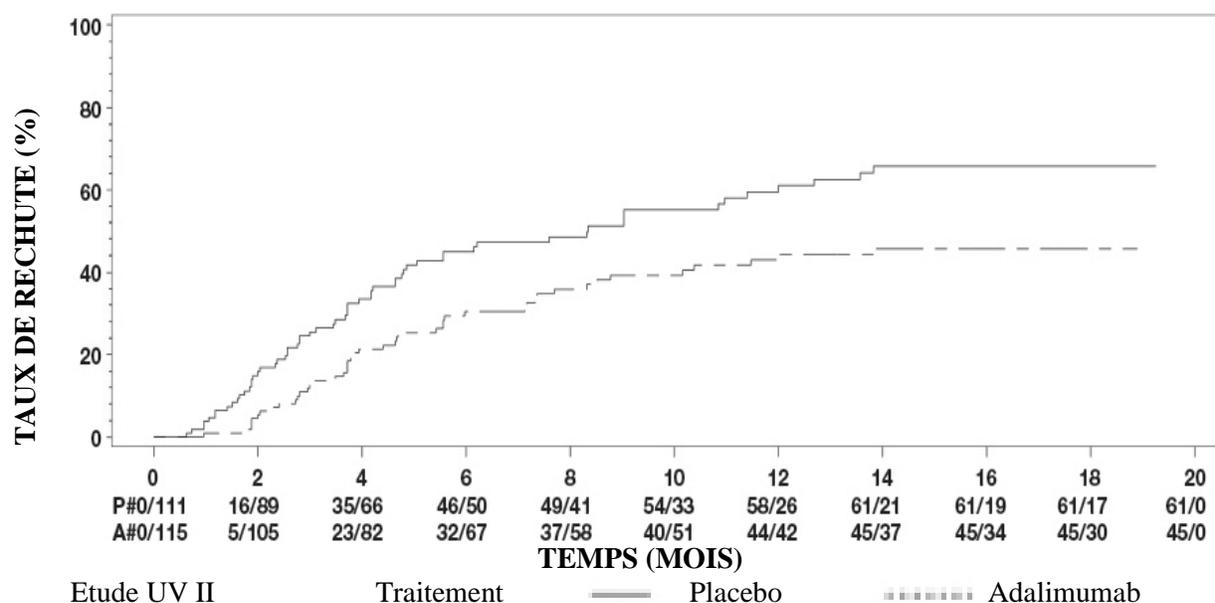
<sup>a</sup> HR pour l'adalimumab versus placebo par une analyse de régression à risque proportionnel ajusté sur le traitement.

<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 pour l'acuité visuelle, toutes les autres composantes étaient cependant numériquement en faveur de l'adalimumab.

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

### Qualité de vie

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

## Immunogénicité

Des anticorps anti-adalimumab peuvent se développer pendant le traitement par 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'AINS et/ou de prednisone ( $\leq 0,2$  mg/kg/jour ou 10 mg/jour au maximum). Dans la phase de pré-inclusion 32 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 deux articulations actives et une amélioration supérieure à 30 % d'un critère seulement sur les six. Après 32 semaines ou au moment d'une poussée de la maladie, les patients étaient éligibles pour entrer dans la phase d'extension en ouvert.

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

Strate	MTX		Sans MTX	
Phase				
Pré-inclusion en ouvert de 16 semaines				
Réponse ACR 30 Péd. (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
critères d'efficacité				
Double aveugle de 32 semaines	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Poussées de la maladie à la fin des 32 semaines <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 pédiatrique 30/50/70/90 ont été maintenues pendant des durées allant jusqu'à six ans dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui avaient reçu l'adalimumab pendant toute l'étude. Dix-neuf patients dont 11 du groupe d'âge de 4 à 12 ans et 8 du groupe d'âge de 13 à 17 ans ont été traités pendant 6 ans ou plus.

Les réponses globales ont été généralement supérieures et le nombre de patients ayant développé des anticorps a été plus faible avec l'association adalimumab plus MTX qu'avec l'adalimumab en monothérapie. En tenant compte de ces résultats, Yuflyma 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.

A 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 ACR50/70/90 Pédiatrique à la semaine 12 et à la semaine 24 était de 90,3 %/61,3 % /38,7 % et 83,3 % /73,3 % /36,7 %, respectivement. Parmi ceux ayant répondu (ACR 30 Pédiatrique) à la semaine 24 (n=27 sur les 30 patients), la réponse ACR 30 Pédiatrique était maintenue jusqu'à 60 semaines dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui ont reçu 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 adalimumab par rapport à -11,6 % (variation médiane : -50,0 %) chez les patients recevant le placebo. L'amélioration relative au nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite a été maintenue au cours de la phase en ouvert jusqu'à la semaine 156 pour les 26 patients sur les 31 (84 %) du groupe adalimumab qui sont restés dans l'étude. Une amélioration clinique mais non statistiquement significative a été observée chez la majorité des patients pour les critères secondaires tels que le nombre de sites d'enthésite, le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, et la réponse selon les critères ACR 50 et 70 pédiatriques.

#### *Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent*

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

Les patients ont reçu 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 20).

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

	MTX <sup>a</sup> N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines N=38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA : Claire/minimale <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)
<sup>a</sup> MTX = métrotrexate <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.

#### *Hidradénite 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 ≥ 40 kg) chez 192 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (inclus), présentant une maladie de Crohn (MC) modérée à sévère (définie par un indice d'activité de la maladie de Crohn chez l'enfant [Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)] > 30). Les patients devaient ne pas avoir répondu à un traitement conventionnel de la MC (comprenant un corticoïde et/ou un immunomodulateur). Les patients pouvaient également ne plus répondre ou être intolérants à l'infliximab.

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

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

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

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

#### Résultats d'efficacité

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

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

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

	<b>Dose standard 40/20 toutes les deux semaines N = 93</b>	<b>Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines N = 95</b>	<b>Valeur de p*</b>
<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 p pour la comparaison dose standard <i>versus</i> dose faible.			

**Tableau 30**  
**Etude 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 p<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>Rémission 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 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 l'adalimumab, 74,0 % (37/50) des 50 patients restant dans l'étude continuaient à être en rémission clinique et 92,0 % (46/50) des patients continuaient à être en réponse clinique selon le score PCDAI.

#### *Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent*

La tolérance et l'efficacité de adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en

double aveugle, menée chez 93 patients âgés de 5 à 17 ans et atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score endoscopique de 2 à 3 points, confirmé par une endoscopie évaluée par une relecture centralisée) qui présentaient une réponse inadéquate ou une intolérance au traitement conventionnel. Environ 16 % des patients de l'étude étaient en échec d'un précédent traitement par anti-TNF. Les patients recevant des corticoïdes au moment de l'inclusion ont été autorisés à diminuer progressivement leur traitement par corticoïdes après la semaine 4.

Au cours de la période d'induction de l'étude, 77 patients ont été randomisés (3:2) pour recevoir un traitement en double aveugle par l'adalimumab à une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ; ou une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, un placebo à la semaine 1 et une dose de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2. Les deux groupes ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6. Suite à un amendement de l'étude, 16 patients ont reçu un traitement en ouvert par l'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 l'adalimumab à une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine, ou une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines. Après l'amendement, 12 patients ayant présenté une réponse clinique d'après le SMP ont été randomisés pour recevoir un placebo, mais ces derniers n'ont pas été inclus dans l'analyse principale d'efficacité.

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

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

### Résultats d'efficacité

Les co-critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la rémission clinique selon le SMP (définie par un SMP  $\leq 2$  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 l'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</b> <b>semaine 0 / placebo à la semaine 1</b> N = 30	<b>Adalimumab<sup>b, c</sup></b> <b>Dose maximale de 160 mg à la</b> <b>semaine 0 et à la semaine 1</b> N = 47
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 de l'adalimumab de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2  
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  $\geq 30$  %) chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8, la cicatrisation de la muqueuse selon le SMT (définie comme un score endoscopique Mayo  $\leq 1$ ) 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 (0,6 mg/kg) chaque semaine (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> N = 31	<b>Adalimumab<sup>b</sup></b> <b>Dose maximale de 40 mg</b> <b>chaque semaine</b> N = 31
Rémission clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Réponse clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Cicatrisation de la muqueuse chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Rémission clinique chez les patients en rémission à la semaine 8 selon le SMP	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Rémission sans corticoïdes chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP <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 la valeur initiale) et la rémission clinique selon l'indice PUCAI (définie comme un indice PUCAI  $< 10$ ) à la semaine 8 et à la semaine 52 (tableau 33).

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

	<b>Semaine 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Dose maximale de 160 mg à la semaine 0 / placebo à la semaine 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> Dose maximale de 160 mg à la semaine 0 et à la semaine 1 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> Dose maximale de 40 mg 1 semaine sur 2 N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>e</sup> Dose maximale de 40 mg chaque semaine 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 de l'adalimumab de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 <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 l'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 l'adalimumab.

Par rapport aux données d'inclusion, des augmentations cliniquement significatives (amélioration) de la vitesse de croissance staturale ont été observées dans les groupes traités par adalimumab, et des augmentations cliniquement significatives (amélioration) de l'indice de masse corporelle ont été observées

chez les sujets recevant la dose d'entretien élevée de 40 mg (0,6 mg/kg) maximum chaque semaine.

### *Uvéite chez l'enfant et l'adolescent*

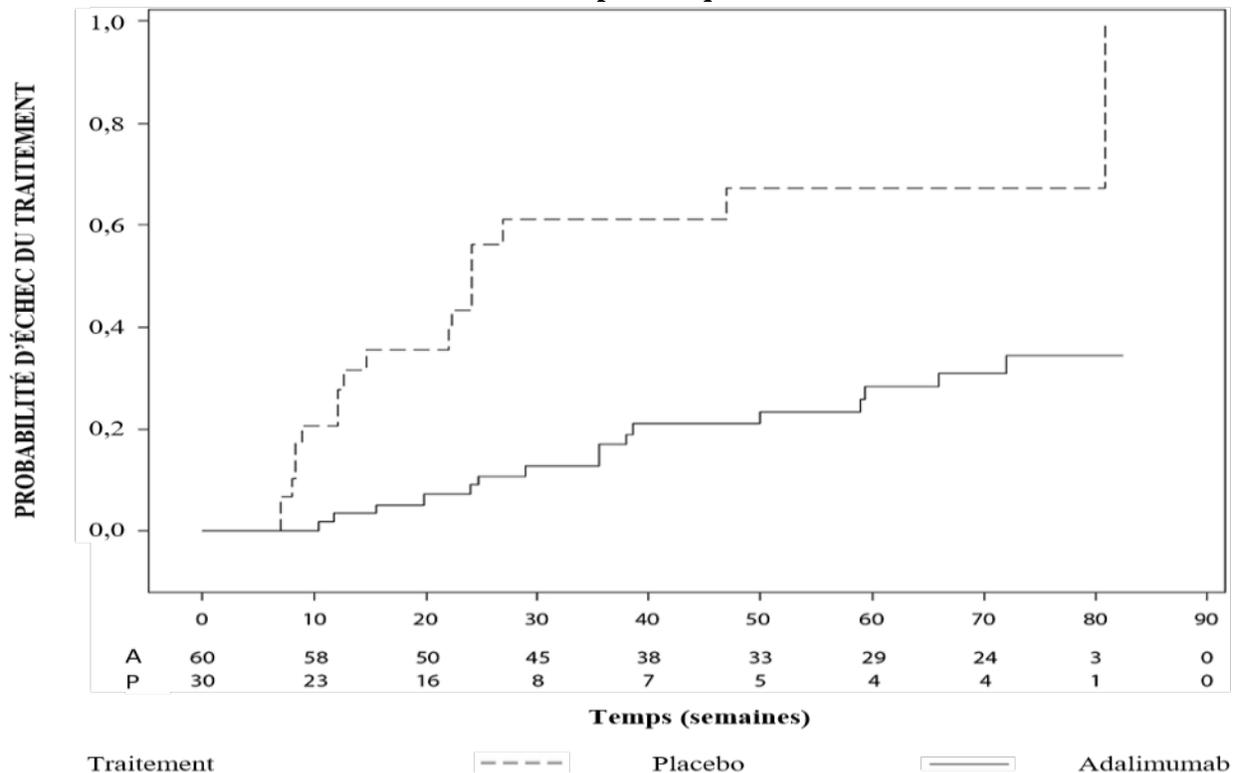
La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvéite active antérieure non infectieuse associée à une AJI qui étaient réfractaires à un traitement d'au moins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

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

### Réponse clinique

L'adalimumab a retardé de manière significative le délai de survenue de la rechute 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 % versus 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) ; A = 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 6,0 litres, la demi-vie terminale moyenne a été de deux semaines environ. La concentration d'adalimumab dans le liquide synovial de plusieurs patients atteints de polyarthrite rhumatoïde était comprise entre 31 et 96 % des concentrations sériques.

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

Après administration sous-cutanée de 24 mg/m<sup>2</sup> (un maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab (valeurs mesurées des semaines 20 à 48) a été de  $5,6 \pm 5,6$  µg/ml (CV 102 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de  $10,9 \pm 5,2$  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 était de  $6,0 \pm 6,1$  µg/ml (CV 101 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de  $7,9 \pm 5,6$  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> (une dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées à la semaine 24) a été de  $8,8 \pm 6,6$  µg/ml lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de  $11,8 \pm 4,3$  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  $8,0 \pm 4,6$  µg/ml.

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

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

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

l'adalimumab 40 mg par semaine, les concentrations sériques résiduelles moyennes à l'état d'équilibre, de la semaine 12 jusqu'à la semaine 36, ont été d'environ 8 à 10 µg/ml.

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

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

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

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

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

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

Chez les patients adultes atteints d'uvéïte, la dose d'induction de 80 mg d'adalimumab à la semaine 0

suivie de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes d'adalimumab à l'état d'équilibre d'environ 8 à 10 µg/ml.

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

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

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

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

#### 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 administrations répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de toxicité portant sur le développement embryo-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomolgus à 0, 30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) et elle n'a pas révélé de signe de fœto-toxicité de l'adalimumab. Les études de cancérogénicité et une évaluation standard de la fertilité et de la toxicité post-natale n'ont pas été réalisées avec l'adalimumab en raison de l'absence de modèles appropriés pour cet anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et

en raison du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide acétique  
Acétate de sodium trihydraté  
Glycine  
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 de Yuflyma peut être maintenu à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 31 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**

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

Solution injectable en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille avec un capuchon protecteur d'aiguille (élastomère thermoplastique).

Boîtes de :

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

#### Yuflyma 40 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protège-aiguille

Seringue en verre de type I munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille avec un capuchon protecteur d'aiguille (élastomère thermoplastique).

Boîtes de :

- 1 seringue préremplie avec protège-aiguille (0,4 ml de solution stérile) avec 2 tampons d'alcool.
- 2 seringues préremplies avec protège-aiguille (0,4 ml de solution stérile) avec chacune 1 tampon d'alcool.
- 4 seringues préremplies avec protège-aiguille (0,4 ml de solution stérile) avec chacune 1 tampon d'alcool.

6 seringues préremplies avec protège-aiguille (0,4 ml de solution stérile) avec chacune 1 tampon d'alcool.

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

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

Boîtes de :

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Hongrie

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

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

EU/1/20/1513/001  
EU/1/20/1513/002  
EU/1/20/1513/003  
EU/1/20/1513/004

#### Yuflyma 40 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protège-aiguille

EU/1/20/1513/005  
EU/1/20/1513/006  
EU/1/20/1513/007  
EU/1/20/1513/008

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

EU/1/20/1513/009  
EU/1/20/1513/010  
EU/1/20/1513/011  
EU/1/20/1513/012

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

Date de première autorisation : 11 février 2021

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Yuflyma 80 mg, solution injectable en seringue préremplie

Yuflyma 80 mg, solution injectable en stylo prérempli

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

Yuflyma 80 mg, solution injectable en seringue préremplie

Une seringue unidosse préremplie de 0,8 ml contient 80 mg d'adalimumab.

Yuflyma 80 mg, solution injectable en stylo prérempli

Un stylo prérempli unidosse de 0,8 ml contient 80 mg d'adalimumab.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable (injection)

Solution claire à légèrement opalescente, incolore à brun pâle.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Polyarthrite rhumatoïde

Yuflyma en association avec le méthotrexate, est indiqué pour :

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

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

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

méthotrexate.

### Psoriasis

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

### Hidradénite suppurée (HS)

Yuflyma est indiqué pour le traitement de l'hidradénite suppurée (Acné Inversée ou maladie de Verneuil) active modérée à sévère, chez les adultes et 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

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

### Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

Yuflyma 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

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

### Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent

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

### Uvéite

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

### Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

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

## 4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Pendant le traitement par Yuflyma, 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 de Yuflyma 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 Yuflyma.

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

En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à Yuflyma 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.

#### *Psoriasis*

La posologie recommandée de Yuflyma pour débiter le traitement chez l'adulte est de 80 mg par voie sous-cutanée. La posologie se poursuivra une semaine après par 40 mg en voie sous-cutanée une semaine sur deux. Yuflyma 40 mg solution injectable en seringue préremplie et/ou stylo prérempli est disponible pour la dose d'entretien.

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

#### *Hidradénite suppurée*

Le schéma posologique recommandé de Yuflyma chez les patients adultes atteints d'hydrosadénite suppurée (HS) est d'une dose initiale de 160 mg au Jour 1 (administrée sous forme de 2 injections de 80 mg sur un jour ou de 1 injections de 80 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg deux semaines après au Jour 15. Deux semaines plus tard (Jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines. Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Yuflyma. Au cours du traitement par Yuflyma, 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, Yuflyma 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines pourrait être réintroduit (voir rubrique 5.1).

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

### *Maladie de Crohn*

Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé de Yuflyma est de 80 mg à la semaine 0, suivis par 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma de 160 mg à la semaine 0 (administrés sous forme de 2 injections de 80 mg par jour ou de 1 injection de 80 mg par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction.

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

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

Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement par Yuflyma 40 mg toutes les deux semaines est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg de Yuflyma 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 de traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

### *Rectocolite hémorragique*

Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé de Yuflyma est de 160 mg à la semaine 0 (administrés sous forme de 2 injections de 80 mg par jour ou de 1 injection de 80 mg par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

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

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

#### *Uvéite*

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

Une évaluation annuelle des bénéfices et risques liés à la poursuite du traitement à long terme est recommandée (voir rubrique 5.1).

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

##### *Insuffisants rénaux et/ou hépatiques*

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

##### Population pédiatrique

##### *Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent*

La sécurité et l'efficacité d'Yuflyma ont été établies chez l'enfant et l'adolescent âgés de 4 à 17ans atteints de psoriasis en plaques. Les doses recommandées d'Yuflyma sont limitées à un maximum de 40 mg par dose.

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

Il n'existe pas d'essais cliniques conduits 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 de Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma. Au cours du traitement par Yuflyma, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique.

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

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

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

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

#### *Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent*

La posologie recommandée de Yuflyma pour les patients atteints de la maladie de Crohn âgés de 6 à 17 ans dépend du poids corporel (Tableau 1). Yuflyma est administré en injection sous-cutanée.

**Tableau 1. Posologie d'adalimumab chez les enfants et les adolescents atteints de la maladie de Crohn**

<b>Poids du patient</b>	<b>Dose d'induction</b>	<b>Dose d'entretien à partir de la semaine 4</b>
< 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.

#### *Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent*

La posologie recommandée de Yuflyma pour les patients âgés de 6 à 17 ans et atteints de rectocolite hémorragique dépend du poids corporel (tableau 2). Yuflyma est administré par injection sous-cutanée.

**Tableau 2. Posologie de Yuflyma chez les enfants et les adolescents atteints de rectocolite hémorragique**

<b>Poids du patient</b>	<b>Dose d'induction</b>	<b>Dose d'entretien à partir de la semaine 4*</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg à la semaine 0 (1 injection de 80 mg le jour de l'induction) et</li><li>• 40 mg à la semaine 2 (une seule injection de 40 mg)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg toutes les deux semaines</li></ul>
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg à la semaine 0 (2 injections de 80 mg le jour de l'induction ou 1 injection de 80 mg par jour pendant deux jours) et</li><li>• 80 mg à la semaine 2 (1 injection de 80 mg le jour de l'injection)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg toutes les deux semaines</li></ul>

\* Pour les patients atteignant l'âge de 18 ans pendant le traitement par Yuflyma, 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.

#### *Uvéite chez l'enfant et l'adolescent*

La posologie recommandée de Yuflyma pour les enfants et les adolescents atteints d'uvéite à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (Tableau 3). Yuflyma est administré en injection sous-cutanée.

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

**Tableau 3. Posologie de Yuflyma chez les enfants et les adolescents atteints d'uvéite**

<b>Poids du patient</b>	<b>Schéma thérapeutique</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 Yuflyma, 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'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 5.2).

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

indication.

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

#### Mode d'administration

Yuflyma est administré en injection sous-cutanée.

Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice.

D'autres dosages et présentations d'Yuflyma 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 autre infection sévère, telle que la septicémie, et les infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

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

#### Infections

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

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

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

### *Infections graves*

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

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

### *Tuberculose*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Autres infections opportunistes*

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

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

### Réactivation de l'hépatite B

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

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

### Événements neurologiques

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

### Réactions allergiques

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

### Immunosuppression

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

### Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

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

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

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

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

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

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

Sur la base des données actuelles, on ne sait pas si le traitement par l'adalimumab influence le risque de

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

### Réactions hématologiques

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

### Vaccinations

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

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

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

### Insuffisance cardiaque congestive

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

### Processus auto-immuns

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

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

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

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

### Chirurgie

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

### Occlusion du grêle

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

### Sujets âgés

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

### Population pédiatrique

Voir Vaccinations ci-dessus.

### Teneur en sodium

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

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

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

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

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

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

### Femmes en âge de procréer

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

### Grossesse

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

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

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

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

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

### Allaitement

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

#### Fertilité

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

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

Yuflyma 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 de Yuflyma (voir rubrique 4.8).

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de tolérance

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

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

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

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

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

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

##### Population pédiatrique

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

#### Liste des effets indésirables

La liste des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation et est présentée par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence dans le tableau 5 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 4. 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 infections des voies respiratoires basses et infections des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique)
	Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe), Infections intestinales (y compris gastroentérite virale), Infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona), Infections de l'oreille, Infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires), Infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale), Infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite), Infections fongiques, Infections articulaires
	Peu fréquent	Infections neurologiques (y compris méningite virale), Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmosse et infections à Mycobacterium avium complex), 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 neuroendocrinien cutané) <sup>1)</sup> , Sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique*	Très fréquent	Leucopénie (avec neutropénie et agranulocytose), Anémie
	Fréquent	Leucocytose, Thrombocytopénie
	Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique
	Rare	Pancytopénie
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité, Allergies (y compris allergie saisonnière)
	Peu fréquent	Sarcoïdose <sup>1)</sup> , Vascularite
	Rare	Anaphylaxie <sup>1)</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Augmentation du taux de lipides
	Fréquent	Hypokaliémie, Augmentation de l'acide urique, Taux anormal de sodium dans le sang, Hypocalcémie, Hyperglycémie, Hypophosphatémie, Déshydratation
Affections psychiatriques	Fréquent	Troubles de l'humeur (y compris dépression), Anxiété, Insomnie
Affections du système nerveux*	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Paresthésies (y compris hypoesthésie), Migraine, Compression des racines nerveuses
	Peu fréquent	Accident 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	Anévrisme aortique, Occlusion vasculaire, Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*	Fréquent	Asthme, Dyspnée, Toux
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire <sup>1)</sup> , Maladie pulmonaire interstitielle, Broncho-pneumopathie chronique obstructive, Pneumonie, Épanchement pleural <sup>1)</sup>
	Rare	Fibrose pulmonaire <sup>1)</sup>
Affections gastro- intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, 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	Enzymes hépatiques élevées
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire, Stéatose hépatique, Hyperbilirubinémie
	Rare	Hépatite, Réactivation d'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, Alopécie <sup>1)</sup> , Prurit
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes, Cicatrice
	Rare	Érythème polymorphe <sup>1)</sup> , Syndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , Angioœdème <sup>1)</sup> , Vascularite cutanée <sup>1)</sup> , Réaction lichénoïde cutanée <sup>1)</sup>
	Fréquence	Aggravation des symptômes de dermatomyosite <sup>1)</sup>

	indéterminée	
Affections musculo squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Douleur musculo-squelettiques
	Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique)
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse, Lupus érythémateux disséminé
	Rare	Syndrome type lupus <sup>1)</sup>
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale, Hématurie
	Peu fréquent	Nycturie
Affections de l'appareil génital et affection mammaire	Peu fréquent	Troubles de la fonction érectile
Affections générales et réactions au site d'administration*	Très fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection)
	Fréquent	Douleur thoracique, Œdème, Fièvre <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), Augmentation du taux sanguin de lactate deshydrogénase
	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.

### Hidradénite suppurée

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

### Uvéite

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

## Description des effets indésirables sélectionnés

### *Réactions au point d'injection*

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

### *Infections*

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, la fréquence des infections a été de 1,51 par patient-année dans le groupe 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 des infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmosse disséminée ou histoplasmosse extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente.

### *Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs*

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

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

du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,7 (1,4 – 5,4) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance à 95 %). Le taux (intervalle de confiance à 95 %) de lymphomes était de 0,7 (0,2 – 2,7) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle.

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

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

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

#### *Auto-anticorps*

Des recherches d'auto-anticorps répétées ont été effectuées sur des échantillons de sérum des patients des essais I-V dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces essais, les titres d'anticorps antinucléaires initialement négatifs étaient positifs à la semaine 24 chez 11,9 % des patients traités par adalimumab et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3 441 traités par adalimumab dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux.

#### *Événements hépatobiliaires*

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

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III 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  $\geq 3$  x LSN sont survenues chez 6,1 % des patients traités par adalimumab et chez 1,3 % des patients du groupe contrôle. La plupart des élévations 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 cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations d'ALAT  $\geq 3$  x LSN sont survenues chez 0,9% des patients traités par adalimumab et chez 0,9% des patients du groupe contrôle.

Dans l'essai clinique de phase III de l'adalimumab chez les enfants et adolescents atteints de maladie de

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

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés de l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'uvéïte pour une durée allant jusqu'à 80 semaines, avec une durée médiane d'exposition de respectivement 166,5 jours et 105,0 jours pour les patients traités par 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 enfants et des adolescents atteints de rectocolite hémorragique (N = 93) qui a évalué l'efficacité et le profil de sécurité d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) administrée une semaine sur deux (N = 31) et d'une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) administrée chaque semaine (N = 32), à la suite d'une dose d'induction ajustée en fonction du poids corporel de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 (N = 63), ou d'une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, d'un placebo à la semaine 1, et d'une dose de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 (N = 30), des élévations de l'ALAT  $\geq 3 \times$  LSN sont survenues chez 1,1 % (1/93) des patients.

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

#### Administration concomitante d'azathioprine/6-mercaptopurine

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## 4.9 Surdosage

Aucune toxicité dose-limitante n'a été observée au cours des essais cliniques. La dose la plus élevée évaluée était constituée de multiples doses intraveineuses de 10 mg/kg, ce qui correspond à 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

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

#### Mécanisme d'action

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

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

#### Effets pharmacodynamiques

Après traitement par adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration 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'hydrosadénite suppurée après traitement par adalimumab. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une réduction du nombre de cellules exprimant les marqueurs de l'inflammation dans le colon 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 l'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 sécurité d'adalimumab ont été évalués dans cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle. Certains patients ont été traités pendant 120 mois. La douleur au point d'injection d'adalimumab 40 mg/0,4 ml a été évaluée dans deux études randomisées,

contrôlées avec comparateur actif, en simple aveugle, croisées en deux phases.

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

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

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

L'étude IV sur la PR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de médicament anti-rhumatismal de fond ou pouvaient poursuivre leur traitement rhumatologique préexistant pourvu que ce dernier soit stable depuis au moins 28 jours. Ces traitements comprenaient le méthotrexate, le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients après randomisation ont reçu soit 40 mg d'adalimumab soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

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

Les études VI et VII sur la PR ont chacune évalué 60 patients âgés de 18 ans et plus atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère. Les patients inclus étaient soit des patients en cours de traitement par adalimumab 40 mg/0,8 ml avec une estimation moyenne de leur douleur au point d'injection à au moins 3 cm (sur une EVA de 0 à 10 cm) soit des patients naïfs de traitement biologique qui débutaient adalimumab 40 mg/0,8 ml. Les patients étaient randomisés pour recevoir une dose unique d'adalimumab 40 mg/0,8 ml ou d'adalimumab 40 mg/0,4 ml, suivie d'une injection unique du traitement opposé lors de l'administration suivante.

Le critère de jugement principal des études I, II et III sur la PR et le critère de jugement secondaire de l'étude IV sur la PR étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24e ou la 26e

semaine. Le critère de jugement principal dans l'étude V sur la PR était le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ACR 50 à la semaine 52. Les études III et V sur la PR avaient un critère de jugement principal supplémentaire à 52 semaines à savoir le retard de progression de la maladie (attesté par les résultats radiologiques). L'étude III sur la PR avait aussi comme critère de jugement principal les modifications de la qualité de vie. . Le critère de jugement principal des études VI et VII dans la PR était la douleur au point d'injection survenant immédiatement après l'injection, mesurée par une EVA de 0 à 10 cm.

### Réponse ACR

Le pourcentage de patients sous adalimumab qui ont obtenu une réponse ACR 20, 50 ou 70 a été cohérent dans les essais I, II et III sur la PR. Le tableau 5 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

**Tableau 5**  
**Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo**  
**(pourcentage de patients)**

Réponse	Étude I <sup>a**</sup> sur la PR		Étude II <sup>b**</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	SO	SO	SO	SO	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mois	6,7%	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mois	SO	SO	SO	SO	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mois	3,3 %	23,8 %	1,8%	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mois	SO	SO	SO	SO	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 administrés 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 qui avaient été randomisés dans le bras adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, 114 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 5 ans. Parmi ces patients, 86 patients (75,4 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 72 patients (63,2 %) ont eu une réponse ACR 50 et 41 patients (36 %) ont eu une réponse ACR 70. Sur 207 patients, 81 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 64 patients (79,0 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 56 patients (69,1 %)

ont eu une réponse ACR 50 et 43 patients (53,1 %) ont eu une réponse ACR 70.

Dans l'étude IV sur la PR, la réponse ACR 20 des patients traités par 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 6).

**Tableau 6**  
**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 monothérapie par adalimumab et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

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

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

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

**Tableau 7**  
**Valeurs moyennes des modifications radiographiques 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 p
TSS	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Score d'érosion	1,6	0,00	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 variation 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 variation du score total de Sharp (voir Tableau 8).

**Tableau 8.**  
**Variations 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 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 monothérapie par adalimumab et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

A la suite de 52 et 104 semaines de traitement, le pourcentage de patients sans progression (variation du score total de Sharp modifié par rapport à la valeur de base  $\leq 0,5$ ) était significativement supérieur avec le traitement par l'association 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 variation moyenne du score total de Sharp modifié à 10 ans par rapport à la valeur de base a été de 10,8 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le méthotrexate en monothérapie, 9,2 chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'adalimumab en monothérapie et 3,9 chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'association adalimumab/méthotrexate. Les proportions correspondantes de patients ne présentant pas de progression radiographique ont été respectivement de 31,3 %, 23,7 % et 36,7 %.

#### Qualité de vie et capacités fonctionnelles

La qualité de vie en rapport avec la santé et la fonction physique ont été évaluées au moyen de l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Evaluation de l'état de Santé (Health Assessment Questionnaire, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal de jugement pré-spécifié à la 52ème semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration de l'adalimumab ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration 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.

#### Douleur au point d'injection

Pour les études dans la PR croisées et regroupées VI et VII, une différence statistiquement significative concernant la douleur au point d'injection, immédiatement après l'administration, a été observée entre adalimumab 40 mg/0,8 ml et adalimumab 40 mg/0,4 ml (EVA moyenne de 3,7 cm versus 1,2 cm, échelle de 0 à 10 cm,  $P < 0,001$ ), ce qui représente une réduction médiane de 84 % de la douleur au point d'injection.

### *Psoriasis*

L'efficacité et la tolérance de l'adalimumab ont été étudiées lors d'études randomisées menées en double aveugle chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques (intéressant  $\geq 10$  % 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 tolérance de l'adalimumab ont également été étudiées chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds qui étaient candidats à un traitement systémique dans une étude randomisée en double aveugle (étude III sur le psoriasis).

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

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

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

Un des principaux critères d'évaluation des études I et II sur le psoriasis était le pourcentage de patients ayant atteint une réponse PASI 75 entre l'inclusion et la semaine 16 (voir Tableaux 9 et 10).

## **Tableau 9**

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

	<b>Placebo</b> N=398 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg 1 sem/2</b> N = 184 n (%)
<b>≥ PASI 75<sup>a</sup></b>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI 100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA : Clair/minimal</b>	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 vs. Placebo		

**Tableau 10**  
**Étude II sur le psoriasis (CHAMPION) – Résultats d’efficacité à 16 semaines**

	<b>Placebo</b> N=53 n (%)	<b>MTX</b> N = 110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg 1 sem/2</b> N=108 n (%)
<b>≥ PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA : Clair/minimal</b>	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 (incluse) se traduisant par une réponse < PASI 50 par rapport à l’inclusion, avec un minimum d’augmentation de 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33). Parmi les patients présentant une diminution de la réponse appropriée après la re-randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l’étude d’extension en ouvert, 38 % (25/66) et 55 % (36/66) ont retrouvé une réponse PASI 75 au bout de respectivement 12 et 24 semaines de traitement.

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

L'étude III dans le psoriasis (REACH) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab versus placebo chez 72 patients présentant un psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab suivi par 40 mg toutes les 2 semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. A 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 11). 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 11**  
**Etude IV sur le psoriasis - Résultats d'efficacité à 16, 26 et 52 semaines**

Critères	semaine 16 contrôlée versus placebo		semaine 26 contrôlée versus placebo		semaine 52 en ouvert
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg /2 sem N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg /2 sem N=109	Adalimumab 40 mg /2 sem N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F clair/minimal et $\geq$ 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.

### *Hidradénite suppurée*

La sécurité et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées au cours d'études randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo et d'une étude d'extension en ouvert chez des patients adultes atteints d'hydrosadénite 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 l'adalimumab a été de 762 jours. Tout au long des 3 études, les patients ont utilisé quotidiennement un antiseptique local sur leurs lésions.

### Réponse clinique

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

À la semaine 12, il y a eu significativement plus de répondeurs HiSCR dans le groupe adalimumab comparativement au groupe placebo. À la semaine 12 de l'étude HS-II, un pourcentage significativement plus élevé de patients a obtenu une réduction cliniquement significative de la douleur liée à l'HS (voir tableau 12). 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 12**

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

	Étude HS-I		Étude HS-II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg chaque semaine	Placebo	Adalimumab 40 mg chaque semaine
Hidradénite 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 présentant un score de la douleur cutanée à l'inclusion ≥ 3, sur la base d'une échelle numérique de 0-10, avec 0 = aucune douleur cutanée et 10 = pire douleur cutanée imaginable.				

Le traitement par 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.

Comparativement 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 (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 de réponse clinique HiSCR à la semaine 36 était plus élevé chez les patients recevant l'adalimumab toutes les semaines par rapport aux patients chez lesquels la fréquence d'administration était réduite à toutes les deux semaines ou chez lesquels le traitement était interrompu (voir tableau 13).

**Tableau 13.**  
**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 toutes les semaines**

	Placebo (arrêt du traitement) N = 73	Adalimumab 40 mg toutes les deux semaines N = 70	Adalimumab 40 mg par semaine N = 70
Semaine 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Semaine 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
<sup>c</sup> Patients ayant présenté au moins une réponse partielle au traitement par adalimumab 40 mg par semaine après 12 semaines. <sup>d</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 sécurité.

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 d'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 versus placebo. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 80 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

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

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

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

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

	Étude I sur la MC Patients naïfs d'infliximab			Étude II sur la MC Patients précédemment traités par l'infliximab	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Semaine 4					
Rémission clinique	12%	24%	36%*	7%	21%*

Réponse clinique (CR- 100)	24%	37%	<b>49%**</b>	<b>25%</b>	<b>38%**</b>
----------------------------	-----	-----	--------------	------------	--------------

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

\**p* < 0,001

\*\**p* < 0,01

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

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

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

**Tableau 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 chaque semaine</b>
<b>Semaine 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N=172</b>	<b>N=157</b>
Rémission clinique	17%	40 %*	<b>47 %*</b>
Réponse clinique (CR-100)	27%	52 %*	<b>52 %*</b>
Patients en rémission sans stéroïdes pendant >= 90 jours <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	<b>15 % (11/74)**</b>
<b>Semaine 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N=172</b>	<b>N=157</b>
Rémission clinique	12%	36 %*	<b>41 %*</b>
Réponse clinique (CR-100)	17%	41 %*	<b>48 %*</b>
Patients en rémission sans stéroïdes pendant >= 90 jours <sup>a</sup>	5% (3/66)	29% (17/58)*	<b>20% (15/74)**</b>

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

\*\* *p* < 0,02 pour adalimumab versus placebo, comparaisons combinées 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 l'adalimumab. 88 et 189 patients, respectivement, sont restés en rémission clinique. La réponse clinique (CR-100) a été maintenue chez 102 et 233 patients, respectivement.

### Qualité de vie

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

### *Rectocolite hémorragique*

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

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

Les taux de rémission clinique versus placebo à la semaine 8 ont été significativement plus importants chez les patients ayant reçu un traitement d'induction par 160/80 mg d'adalimumab dans l'étude I sur la RCH (respectivement 18 % versus 9 %,  $p = 0,031$ ) et dans l'étude II sur la RCH (respectivement 17 % versus 9 %,  $p = 0,019$ ). Dans l'étude II sur la RCH, parmi les patients traités par 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 16.

**Tableau 16**  
**Réponse, rémission et cicatrisation des muqueuses dans l'étude II sur la RCH**  
**(pourcentage de patients)**

	Placebo	40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines
Semaine 52	<b>N=246</b>	<b>N=248</b>
Réponse clinique	18 %	30 %*
Rémission clinique	9 %	17 %*
Cicatrisation des muqueuses	15 %	25 %*
Rémission sans stéroïdes pendant $\geq 90$ jours <sup>a</sup>	6 %	13 %*
	<b>(N = 140)</b>	<b>(N = 150)</b>
Semaines 8 et 52		
Réponse soutenue	12 %	24 %**
Rémission soutenue	4 %	8 %*
Cicatrisation soutenue des muqueuses	11 %	19 %*

Une rémission clinique est définie par un score Mayo  $\leq 2$  sans aucun sous-score  $> 1$  ; La réponse clinique est une diminution du score Mayo  $\geq 3$  points et  $\geq 30\%$  par rapport à la valeur de base associée à une diminution du sous-score de saignement rectal [SSR]  $\geq 1$  ou une valeur absolue du SSR de 0 ou 1 ;

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

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

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

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

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

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

### Taux d'hospitalisation

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

### Qualité de vie

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

### Uvéite

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

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

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

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était le « délai de survenue de la

rechute ». La rechute était définie par un critère composite basé sur la présence de lésions vasculaires rétiniennes et/ou chorioretiniennes inflammatoires, le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, l'inflammation vitréenne et la meilleure acuité visuelle corrigée.

Les patients ayant terminé les études UV I et UV II étaient 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 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 17). Les deux études ont montré un effet précoce et durable sur le taux de rechute sous adalimumab comparativement au placebo (voir figure 1).

**Tableau 17**  
**Délai de survenue de la rechute dans les études UV I et UV II**

Analyse traitement	N	Rechute N (%)	Délai médian de la rechute (mois)	HR <sub>a</sub>	IC à 95 % pour 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>						
<b>Analyse principale (ITT)</b>						
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>						
<b>Analyse principale (ITT)</b>						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	EA <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

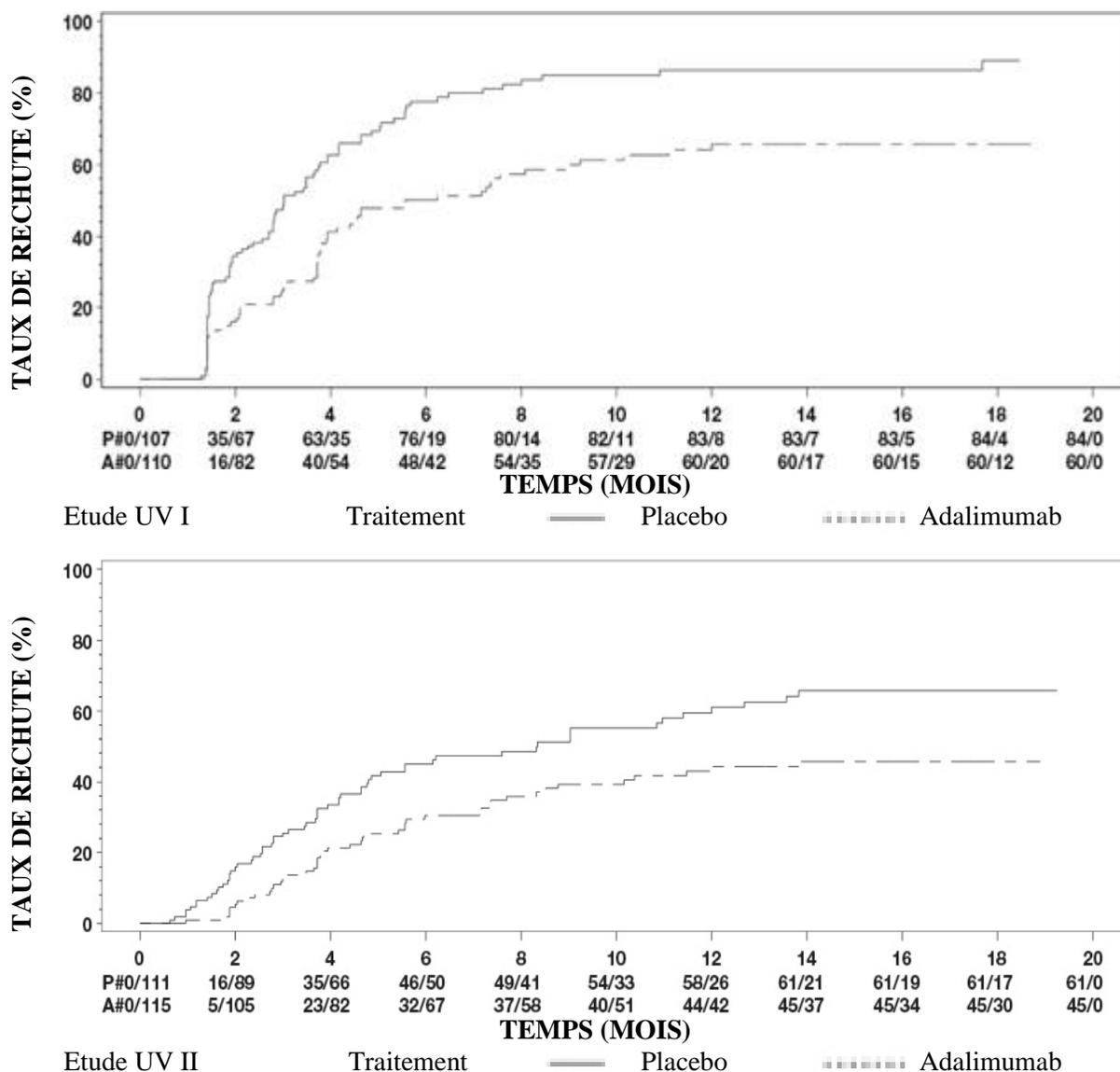
Remarque : la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

<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 pour l'acuité visuelle, toutes les autres composantes étaient cependant numériquement en faveur de l'adalimumab.

Sur les 424 patients inclus dans l'extension à long-terme non contrôlée des études UV I et UV II, 60 patients ont été considérés inéligibles (par exemple, en raison de déviations ou en raison de complications secondaires à une rétinopathie diabétique, suite à une chirurgie de la cataracte ou une vitrectomie) et ont été exclus de l'analyse des critères primaires d'efficacité. Sur les 364 patients restants, 269 patients évaluable (74 %) ont été traités pendant 78 semaines en ouvert par l'adalimumab. Sur la base des données observées, 216 (80,3 %) étaient en phase de quiescence (absence de lésions inflammatoires actives, Tyndall cellulaire  $\leq 0,5+$ , inflammation du vitré de grade  $\leq 0,5+$ ) avec corticothérapie

concomitante à une dose  $\leq 7,5$  mg par jour, et 178 (66,2 %) étaient en phase de quiescence sans corticoïdes. La meilleure acuité visuelle corrigée était soit améliorée soit maintenue (détérioration  $< 5$  lettres) pour 88,6 % des yeux évalués à la semaine 78. Les données au-delà de la semaine 78 concordaient globalement avec ces résultats, mais le nombre de sujets inclus a diminué après cette période. Dans l'ensemble, parmi les patients sortis de l'étude, 18 % ont arrêté l'étude en raison d'événements indésirables et 8 % en raison d'une réponse insuffisante au traitement par l'adalimumab.

### Qualité de vie

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

### Immunogénicité

Des anticorps anti-adalimumab peuvent se développer pendant le traitement par 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

#### *Hidradénite 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 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (inclus), présentant une maladie de Crohn (MC) modérée à sévère (définie par un indice d'activité de la maladie de Crohn chez l'enfant [Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)]  $> 30$ ). Les patients devaient ne pas avoir répondu à un traitement conventionnel de la MC (comprenant un corticoïde et/ou un immunomodulateur). Les patients pouvaient également ne plus répondre ou être intolérants à l'infliximab.

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction en ouvert à une dose déterminée en fonction de leur

poids initial : 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 pour les patients de poids  $\geq 40$  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 18.

**Tableau 18**  
**Schéma posologique d'entretien**

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

Résultats d'efficacité

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

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

**Tableau 19**  
**Étude sur la MC pédiatrique Rémission et réponse cliniques (PCDAI)**

	Dose standard 40/20 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 p pour la comparaison dose standard *versus* dose faible.

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

	Dose standard 40/20 mg toutes les deux semaines	Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines	Valeur de $p^1$
<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

Rémission des fistules <sup>3</sup>	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 l'adalimumab, 74,0 % (37/50) des 50 patients restant dans l'étude continuaient à être en rémission clinique et 92,0 % (46/50) des patients continuaient à être en réponse clinique selon le score PCDAI.

#### *Rectocolite hémorragique chez l'enfant et l'adolescent*

La tolérance et l'efficacité de adalimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée chez 93 patients âgés de 5 à 17 ans et atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score endoscopique de 2 à 3 points, confirmé par une endoscopie évaluée par une relecture centralisée) qui présentaient une réponse inadéquate ou une intolérance au traitement conventionnel. Environ 16 % des patients de l'étude étaient en échec d'un précédent traitement par anti-TNF. Les patients recevant des corticoïdes au moment de l'inclusion ont été autorisés à diminuer progressivement leur traitement par corticoïdes après la semaine 4.

Au cours de la période d'induction de l'étude, 77 patients ont été randomisés (3:2) pour recevoir un traitement en double aveugle par l'adalimumab à une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 ; ou une dose d'induction de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0, un placebo à la semaine 1 et une dose de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2. Les deux groupes ont reçu une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) à la semaine 4 et à la semaine 6. Suite à un amendement de l'étude, 16 patients ont reçu un traitement en ouvert par l'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 l'adalimumab à une dose de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) chaque semaine, ou une dose d'entretien de 0,6 mg/kg (dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines. Après l'amendement, 12 patients ayant présenté une réponse clinique d'après le SMP ont été randomisés pour recevoir un placebo, mais ces derniers n'ont pas été inclus dans l'analyse principale d'efficacité.

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

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

### Résultats d'efficacité

Les co-critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la rémission clinique selon le SMP (définie par un  $SMP \leq 2$  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 l'adalimumab en double aveugle sont présentés dans le tableau 21.

**Tableau 21 : Rémission clinique selon le SMP à 8 semaines**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Dose maximale de 160 mg à la</b> <b>semaine 0 / placebo à la semaine 1</b> N = 30	<b>Adalimumab<sup>b, c</sup></b> <b>Dose maximale de 160 mg à la</b> <b>semaine 0 et à la semaine 1</b> N = 47
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 de l'adalimumab de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 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  $\geq 30$  %) chez les patients ayant présenté une réponse à la semaine 8, la cicatrisation de la muqueuse selon le SMT (définie comme un score endoscopique Mayo  $\leq 1$ ) 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 (0,6 mg/kg) chaque semaine (tableau 22).

**Tableau 22: 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> N = 31	<b>Adalimumab<sup>b</sup></b> <b>Dose maximale de 40 mg</b> <b>chaque semaine</b> N = 31
Rémission clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)

Réponse clinique chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Cicatrisation de la muqueuse chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Rémission clinique chez les patients en rémission à la semaine 8 selon le SMP	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Rémission sans corticoïdes chez les répondeurs à la semaine 8 selon le SMP <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 la valeur initiale) et la rémission clinique selon l'indice PUCAI (définie comme un indice PUCAI  $<$  10) à la semaine 8 et à la semaine 52 (tableau 23).

**Tableau 23: Résultats des critères d'évaluation exploratoires selon l'indice PUCAI**

	Semaine 8	
	Adalimumab <sup>a</sup> Dose maximale de 160 mg à la semaine 0 / placebo à la semaine 1 N = 30	Adalimumab <sup>b,c</sup> Dose maximale de 160 mg à la semaine 0 et à la semaine 1 N = 47
Rémission clinique selon l'indice PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Réponse clinique selon l'indice PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Semaine 52	
	Adalimumab <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 de l'adalimumab de 2,4 mg/kg (dose maximale de 160 mg) à la semaine 0 et à la semaine 1, et de 1,2 mg/kg (dose maximale de 80 mg) à la semaine 2 <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 l'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 l'adalimumab.

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

### Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

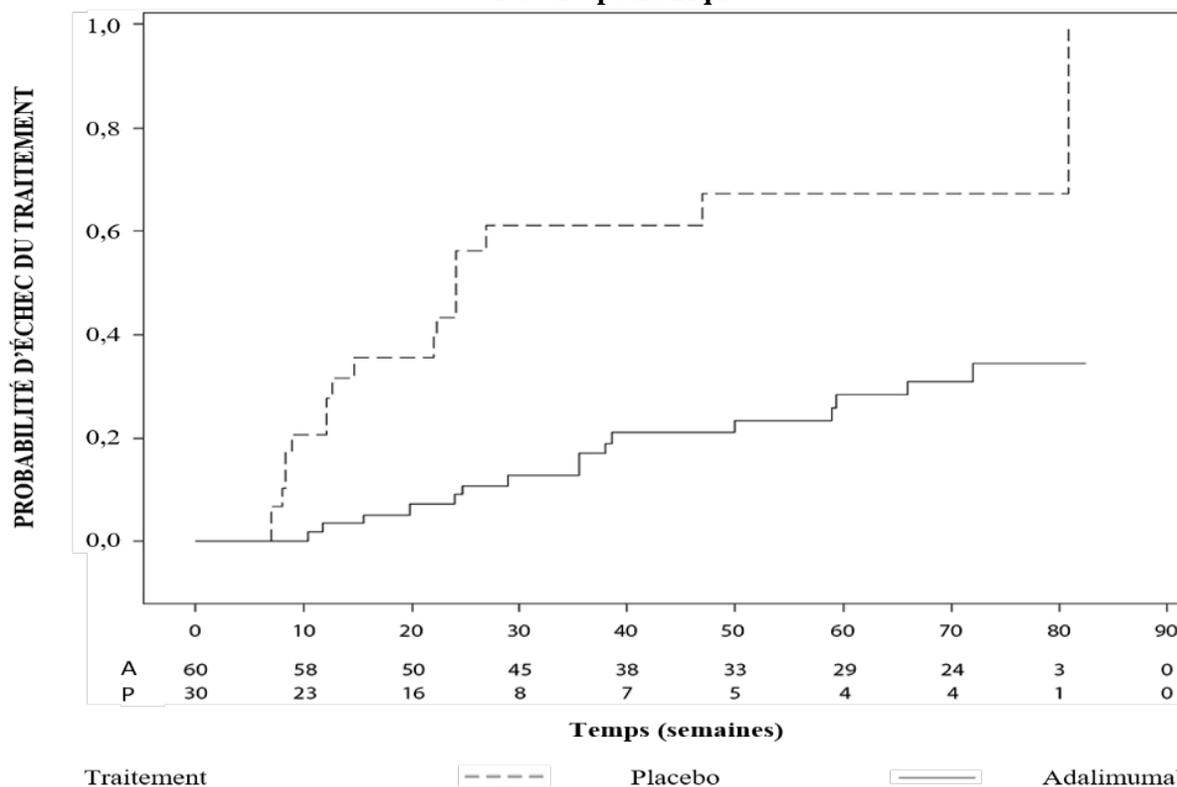
La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvéite active antérieure non infectieuse associée à une AJI qui étaient réfractaires à un traitement d'au moins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

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

### Réponse clinique

L'adalimumab a retardé de manière significative le délai de survenue de la rechute 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 % versus placebo, comme le montre le hazard ratio (HR = 0,25 [IC à 95 % : 0,12 ; 0,49]).

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



Remarque : P = Placebo (Nombre de patients à risque) ; A = 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 6,0 litres, la demi-vie terminale moyenne a été de deux semaines environ. La concentration d'adalimumab dans le liquide synovial de plusieurs patients atteints de polyarthrite rhumatoïde était comprise entre 31 et 96 % des concentrations sériques.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'exposition à l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéïte pédiatrique a été prédite en utilisant une modélisation pharmacocinétique de population et une simulation basée sur la pharmacocinétique observée dans différentes indications pédiatriques (psoriasis pédiatrique, arthrite juvénile idiopathique, maladie de

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

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

### Relation exposition-réponse dans la population pédiatrique

Sur la base des données des essais cliniques chez les patients atteints d'AJI (AJI polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite), une relation exposition-réponse a été démontrée entre les concentrations plasmatiques et la réponse ACR Péd. 50. La concentration plasmatique d'adalimumab apparente produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR Péd. 50 (CE50) était de 3  $\mu$ g/ml (IC à 95 % : 1-6  $\mu$ 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  $\mu$ g/ml (IC à 95 % respectifs de 0,4-47,6 et 1,9-10,5) dans les deux cas.

### Élimination

Les analyses pharmacocinétiques de populations portant sur des données recueillies chez plus de 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 administrations répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de toxicité portant sur le développement embryo-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomolgus à 0, 30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) et elle n'a pas révélé de signe de fœto-toxicité de l'adalimumab. Les études de cancérogénicité et une évaluation standard de la fertilité et de la toxicité post-natale n'ont pas été réalisées avec l'adalimumab en raison de l'absence de modèles appropriés pour cet anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et en raison du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide acétique  
Acétate de sodium trihydraté  
Glycine  
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 de Yuflyma peut être maintenu à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 31 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**

### Yuflyma 80 mg, solution injectable en seringue préremplie

Solution injectable en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille avec un capuchon protecteur d'aiguille (élastomère thermoplastique).

Boîtes de :

- 1 seringue préremplie (0,8 ml de solution stérile) avec 2 tampons d'alcool.

### Yuflyma 80 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protège-aiguille

Seringue en verre de type I munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille avec un capuchon protecteur d'aiguille (élastomère thermoplastique).

Boîtes de :

- 1 seringue préremplie avec protège-aiguille (0,8 ml de solution stérile) avec 2 tampons d'alcool.

### Yuflyma 80 mg, solution injectable en stylo prérempli

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

Boîtes de :

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Hongrie

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

Yuflyma 80 mg, solution injectable en seringue préremplie

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protège-aiguille

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

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

Date de première autorisation : 11 février 2021

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

---

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Yuflyma 20 mg, solution injectable en seringue préremplie

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Yuflyma 20 mg, solution injectable en seringue préremplie

Une seringue unidose préremplie de 0,2 ml contient 20 mg d'adalimumab.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution claire à légèrement opalescente, incolore à brun pâle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Arthrite juvénile idiopathique

*Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

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

*Arthrite liée à l'enthésite*

Yuflyma 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

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

## Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

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

## Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

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

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

**Tableau 1. Posologie de Yuflyma pour chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

<b>Poids du patient</b>	<b>Schéma thérapeutique</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'Yuflyma peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

#### Arthrite liée à l'enthésite

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

**Tableau 2. Posologie de Yuflyma chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite**

Poids du patient	Schéma thérapeutique
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'Yuflyma peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

#### Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent

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

**Tableau 3. Posologie de Yuflyma chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques**

Poids du patient	Schéma thérapeutique
15 kg à < 30 kg	Dose initiale de 20 mg puis de 20 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la dose initiale
≥ 30 kg	Dose initiale de 40 mg puis de 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 reconsidéré chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

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

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

Il n'y a pas 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'Yuflyma peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

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

**Tableau 4. Posologie d'adalimumab 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'Yuflyma peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

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

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

**Tableau 5. Posologie de Yuflyma chez les enfants et les adolescents atteints d'uvéïte**

<b>Poids du patient</b>	<b>Schéma thérapeutique</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 Yuflyma, 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'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 5.2).

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

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

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

#### Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

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

#### Mode d'administration

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

D'autres dosages et présentations d'Yuflyma 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 autre infection sévère, telle que la septicémie, et les infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

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

#### Infections

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

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

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

#### *Infections graves*

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

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

#### *Tuberculose*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Autres infections opportunistes*

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

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

#### Réactivation de l'hépatite B

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

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

#### Événements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont adalimumab, ont été associés dans de rares circonstances à l'apparition ou

à l'exacerbation des symptômes cliniques et/ou des signes radiologiques de maladie démyélinisante du système nerveux central y compris de sclérose en plaques, de névrite optique et de maladie démyélinisante périphérique, y compris syndrome de Guillain-Barré. La prudence est recommandée aux prescripteurs avant de traiter avec Yuflyma les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente ; l'arrêt du traitement par Yuflyma doit être envisagé en cas d'apparition de l'un de ces troubles. L'association entre l'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 Yuflyma, et répétée régulièrement au cours du traitement afin de rechercher toute maladie démyélinisante du système nerveux central préexistante ou évolutive.

### Réactions allergiques

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

### Immunosuppression

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

### Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

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

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

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

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

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

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

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

### Réactions hématologiques

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

### Vaccinations

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

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

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

### Insuffisance cardiaque congestive

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

### Processus auto-immuns

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

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

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

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

### Chirurgie

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

### Occlusion du grêle

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

### Sujets âgés

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

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

### Population pédiatrique

Voir Vaccinations ci-dessus.

### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,2 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans-sodium ».

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

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

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

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

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

### Femmes en âge de procréer

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

### Grossesse

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

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

par l'adalimumab pour les critères d'évaluation secondaires d'avortements spontanés, d'anomalies congénitales mineures, d'accouchement prématuré, de taille à la naissance et d'infections graves ou opportunistes, et de mortalité ou de malignité. L'interprétation des données peut être affectée en raison des limites méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille d'échantillon et le plan d'étude non randomisé.

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

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

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

### Allaitement

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

### Fertilité

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

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

Yuflyma 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 de Yuflyma (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

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

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase

en double aveugle, contrôlée, des études pivots a été de 5,9 % chez les patients traités par adalimumab et de 5,4 % chez les patients du groupe contrôle.

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

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

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

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

### Population pédiatrique

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

### Liste des effets indésirables

La liste des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation et est présentée par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence dans le tableau 6 ci-dessous : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. La présence d'un astérisque (\*) dans la colonne « Classe de systèmes d'organes » indique que de plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8.

**Tableau 6. Effets indésirables**

<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 infections des voies respiratoires basses et infections des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique)
	Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe), Infections intestinales (y compris gastroentérite virale), Infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona), Infections de l'oreille,

		Infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires), Infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale), Infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite), Infections fongiques, Infections articulaires
	Peu fréquent	Infections neurologiques (y compris méningite virale), Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmose et infections à Mycobacterium avium complex), Infections bactériennes, Infections oculaires, Diverticulite <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 neuroendocrinien cutané) <sup>1)</sup> , Sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique*	Très fréquent	Leucopénie (avec neutropénie et agranulocytose), Anémie
	Fréquent	Leucocytose, Thrombocytopénie
	Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique
	Rare	Pancytopénie
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité, Allergies (y compris allergie saisonnière)
	Peu fréquent	Sarcoïdose <sup>1)</sup> , Vascularite
	Rare	Anaphylaxie <sup>1)</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Augmentation du taux de lipides
	Fréquent	Hypokaliémie, Augmentation de l'acide urique, Taux anormal de sodium dans le sang, Hypocalcémie, Hyperglycémie, Hypophosphatémie, Déshydratation
Affections psychiatriques	Fréquent	Troubles de l'humeur (y compris dépression), Anxiété, Insomnie
Affections du système nerveux*	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Paresthésies (y compris hypoesthésie),

		Migraine, Compression des racines nerveuses
	Peu fréquent	Accident 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	Anévrisme aortique, Occlusion vasculaire, Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*	Fréquent	Asthme, Dyspnée, Toux
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire <sup>1)</sup> , Maladie pulmonaire interstitielle, Broncho-pneumopathie chronique obstructive, Pneumonie, épanchement pleural <sup>1)</sup>
	Rare	Fibrose pulmonaire <sup>1)</sup>
Affections gastro- intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, Nausées et vomissements
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien, Syndrome de Gougerot-Sjögren
	Peu fréquent	Pancréatite, Dysphagie, �d�me du visage
	Rare	Perforation intestinale <sup>1)</sup>
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Enzymes hépatiques élevées
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire, Stéatose hépatique, Hyperbilirubinémie
	Rare	Hépatite, Réactivation d'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, Alopécie <sup>1)</sup> , Prurit
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes, Cicatrice
	Rare	Érythème polymorphe <sup>1)</sup> , Syndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , Angioœdème <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 du tissu conjonctif	Très fréquent	Douleur musculo-squelettiques
	Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique)
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse, Lupus érythémateux disséminé
	Rare	Syndrome type lupus <sup>1)</sup>
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale, Hématurie
	Peu fréquent	Nycturie
Affections de l'appareil génital et affection mammaire	Peu fréquent	Troubles de la fonction érectile
Affections générales et réactions au site d'administration*	Très fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection)
	Fréquent	Douleur thoracique, Œdème, Fièvre <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), Augmentation du taux sanguin de lactate deshydrogénase
	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.

1) comprenant les données des notifications spontanées

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

## Uvéite

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

## Description des effets indésirables sélectionnés

### *Réactions au point d'injection*

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

### *Infections*

Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, la fréquence des infections a été de 1,51 par patient-année dans le groupe 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 extrapulmonaires) et des infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmosse disséminée ou histoplasmosse extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente.

### *Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs*

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

l'adalimumab dans l'uvéïte pédiatrique.

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

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

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

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

#### *Auto-anticorps*

Des recherches d'auto-anticorps répétées ont été effectuées sur des échantillons de sérum des patients des essais I-V dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces essais, les titres d'anticorps antinucléaires initialement négatifs étaient positifs à la semaine 24 chez 11,9 % des patients traités par adalimumab et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3 441 traités par adalimumab dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux.

#### *Événements hépatobiliaires*

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

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III 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  $\geq 3$  x LSN sont survenues chez 6,1 % des patients traités par adalimumab et chez 1,3 % des patients du groupe contrôle. La plupart des élévations 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 cliniques contrôlés de phase III de l'adalimumab chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations d'ALAT  $\geq 3$  x LSN sont survenues chez 0,9% des patients traités par adalimumab et chez 0,9% des patients du groupe contrôle.

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés de l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'uvéïte pour une durée allant jusqu'à 80 semaines, avec une durée médiane d'exposition de respectivement 166,5 jours et 105,0 jours pour les patients traités par adalimumab et les patients du groupe contrôle, des élévations 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 cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALAT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et réversibles lors de la poursuite du traitement. Cependant, au cours de la surveillance post-marketing, des insuffisances hépatiques ainsi que des désordres hépatiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance hépatique, tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes, ont été rapportées chez des patients recevant de l'adalimumab.

#### Administration concomitante d'azathioprine/6-mercaptopurine

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

Aucune toxicité dose-limitante n'a été observée au cours des essais cliniques. La dose la plus élevée évaluée était constituée de multiples doses intraveineuses de 10 mg/kg, ce qui correspond à 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

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

#### Mécanisme d'action

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

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

#### Effets pharmacodynamiques

Après traitement par adalimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration 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'hydrosadénite suppurée après traitement par adalimumab. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une réduction du nombre de cellules exprimant les marqueurs de l'inflammation dans le colon 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 l'adalimumab.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### *Adultes avec une polyarthrite rhumatoïde*

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

L'étude I sur la PR a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un anti-rhumatismal de fond avait échoué et chez qui le méthotrexate à la posologie de 12,5 à 25 mg/semaine (10 mg en cas d'intolérance au

méthotrexate), s'était avéré insuffisamment efficace alors que la dose de méthotrexate était restée constante de 10 à 25 mg par semaine. Ces patients ont reçu 20, 40 ou 80 mg d'adalimumab ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

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

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

L'étude IV sur la PR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de médicament anti-rhumatismal de fond ou pouvaient poursuivre leur traitement rhumatologique préexistant pourvu que ce dernier soit stable depuis au moins 28 jours. Ces traitements comprenaient le méthotrexate, le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients après randomisation ont reçu soit 40 mg d'adalimumab soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

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

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

### Réponse ACR

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

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

Réponse	Étude I <sup>a**</sup> sur la PR		Étude II <sup>b**</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	SO	SO	SO	SO	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mois	6,7%	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mois	SO	SO	SO	SO	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mois	3,3 %	23,8 %	1,8%	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mois	SO	SO	SO	SO	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 administrés 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 qui avaient été randomisés dans le bras adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, 114 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 5 ans. Parmi ces patients, 86 patients (75,4 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 72 patients (63,2 %) ont eu une réponse ACR 50 et 41 patients (36 %) ont eu une réponse ACR 70. Sur 207 patients, 81 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 64 patients (79,0 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 56 patients (69,1 %) ont eu une réponse ACR 50 et 43 patients (53,1 %) ont eu une réponse ACR 70.

Dans l'étude IV sur la PR, la réponse ACR 20 des patients traités par 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.

<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 monothérapie par adalimumab et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

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

A la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association adalimumab/méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 < 2,6) comparativement à 20,6 % des patients ayant reçu le méthotrexate seul et 23,4 % des patients ayant reçu l'adalimumab seul. Le traitement par l'association adalimumab/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate ( $p < 0,001$ ) et à l'adalimumab en monothérapie ( $p < 0,001$ ) dans l'obtention d'un état d'activité basse de la maladie pour les patients chez qui une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avait été récemment diagnostiquée. La réponse pour les deux bras de monothérapie était similaire ( $p = 0,447$ ). Sur 342 patients initialement randomisés pour recevoir l'adalimumab seul ou l'association adalimumab/méthotrexate qui ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert, 171 patients ont terminé 10 ans de traitement par 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 une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 48 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base. À 10 ans, 79

des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 40 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base.

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

	Placebo/ MTX <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 p
TSS	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Score d'érosion	1,6	0,00	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 variation 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 variation du score total de Sharp (voir Tableau 10).

**Tableau 10.**  
**Variations 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 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 monothérapie par adalimumab et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.

A la suite de 52 et 104 semaines de traitement, le pourcentage de patients sans progression (variation du score total de Sharp modifié par rapport à la valeur de base  $\leq 0,5$ ) était significativement supérieur avec le traitement par l'association 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 variation moyenne du score total de Sharp modifié à 10 ans par rapport à la valeur de base a été de 10,8 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le méthotrexate en monothérapie, 9,2 chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'adalimumab en monothérapie et 3,9 chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'association adalimumab/méthotrexate. Les proportions correspondantes de patients ne présentant pas de progression radiographique ont été respectivement de 31,3 %, 23,7 % et 36,7 %.

### Qualité de vie et capacités fonctionnelles

La qualité de vie en rapport avec la santé et la fonction physique ont été évaluées au moyen de l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Evaluation de l'état de Santé (Health Assessment Questionnaire, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal de jugement pré-spécifié à la 52ème semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration de l'adalimumab ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration 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 menées en double aveugle chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques (intéressant  $\geq 10$  % de la surface corporelle, avec un indice de sévérité PASI (Psoriasis Area and Severity Index)  $\geq 12$  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 chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds qui étaient candidats à un traitement systémique dans une étude randomisée en double aveugle (étude III sur le psoriasis).

L'étude I sur le psoriasis (REVEAL) a porté sur 1 212 patients pendant trois périodes de traitement. Durant la période A, les patients recevaient un placebo ou l'adalimumab à la dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg une semaine sur deux à partir d'une semaine après la dose initiale. Au bout de 16 semaines de traitement, les patients ayant obtenu au minimum une réponse PASI 75 (amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport aux valeurs initiales), entraient dans la période B et recevaient 40 mg

d'adalimumab en ouvert une semaine sur deux. Les patients dont la réponse restait  $\geq$  PASI 75 à la semaine 33 et qui avaient été initialement randomisés pour recevoir le traitement actif pendant la période A, ont à nouveau été randomisés pendant la période C pour recevoir 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ou un placebo pendant 19 semaines supplémentaires. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 18,9 et le score PGA (Physician's Global Assessment, évaluation initiale globale du médecin) était compris entre « modéré » (53 % des sujets inclus) et « sévère » (41 %), voire « très sévère » (6 %).

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

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

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

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

	<b>Placebo</b> N=398 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg 1 sem/2</b> N = 184 n (%)
<b><math>\geq</math> PASI 75<sup>a</sup></b>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI 100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA : Clair/minimal</b>	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 vs. Placebo		

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

	<b>Placebo</b> N=53 n (%)	<b>MTX</b> N = 110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg 1 sem/2</b> N=108 n (%)
<b><math>\geq</math> PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA : Clair/minimal</b>	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 (incluse) se traduisant par une réponse  $< \text{PASI } 50$  par rapport à l'inclusion, avec un minimum d'augmentation de 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33). Parmi les patients présentant une diminution de la réponse appropriée après la re-randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l'étude d'extension en ouvert, 38 % (25/66) et 55 % (36/66) ont retrouvé une réponse PASI 75 au bout de respectivement 12 et 24 semaines de traitement.

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

L'étude III dans le psoriasis (REACH) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab versus placebo chez 72 patients présentant un psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'adalimumab suivi par 40 mg toutes les 2 semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. A 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 (Surface Corporelle Atteinte SCA  $\geq 10\%$  (60 % des patients) et SCA  $< 10\%$  et  $\geq 5\%$  (40 % des patients)).

**Tableau 13**  
**Etude IV sur le psoriasis - Résultats d'efficacité à 16, 26 et 52 semaines**

Critères	semaine 16 contrôlée versus placebo		semaine 26 contrôlée versus placebo		semaine 52 en ouvert
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg /2 sem N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg /2 sem N=109	Adalimumab 40 mg /2 sem N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F clair/minimal et $\geq$ 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.

#### *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 versus placebo. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 80 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

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

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

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

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

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

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

\**p* < 0,001

\*\**p* < 0,01

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

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

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

**Tableau 15**  
**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 chaque semaine
<b>Semaine 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N=172</b>	<b>N=157</b>
Rémission clinique	17%	40 %*	<b>47 %*</b>
Réponse clinique (CR-100)	27%	52 %*	<b>52 %*</b>
Patients en rémission sans stéroïdes pendant $\geq$ 90 jours <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	<b>15 % (11/74)**</b>
<b>Semaine 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N=172</b>	<b>N=157</b>
Rémission clinique	12%	36 %*	<b>41 %*</b>
Réponse clinique (CR-100)	17%	41 %*	<b>48 %*</b>
Patients en rémission sans stéroïdes pendant $\geq$ 90 jours <sup>a</sup>	5% (3/66)	29% (17/58)*	<b>20% (15/74)**</b>

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

\*\*  $p < 0,02$  pour adalimumab versus placebo, comparaisons combinées 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 l'adalimumab. 88 et 189 patients, respectivement, sont restés en rémission clinique. La réponse clinique (CR-100) a été maintenue chez 102 et 233 patients, respectivement.

### Qualité de vie

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

### *Uvéite chez l'adulte*

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

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

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

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était le « délai de survenue de la rechute ». La rechute était définie par un critère composite basé sur la présence de lésions vasculaires rétiniennes et/ou chorioretiniennes inflammatoires, le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, l'inflammation 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 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 la rechute (mois)	HR <sup>a</sup>	IC à 95 % pour 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>						
<b>Analyse principale (ITT)</b>						
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>						
<b>Analyse principale (ITT)</b>						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	EA <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

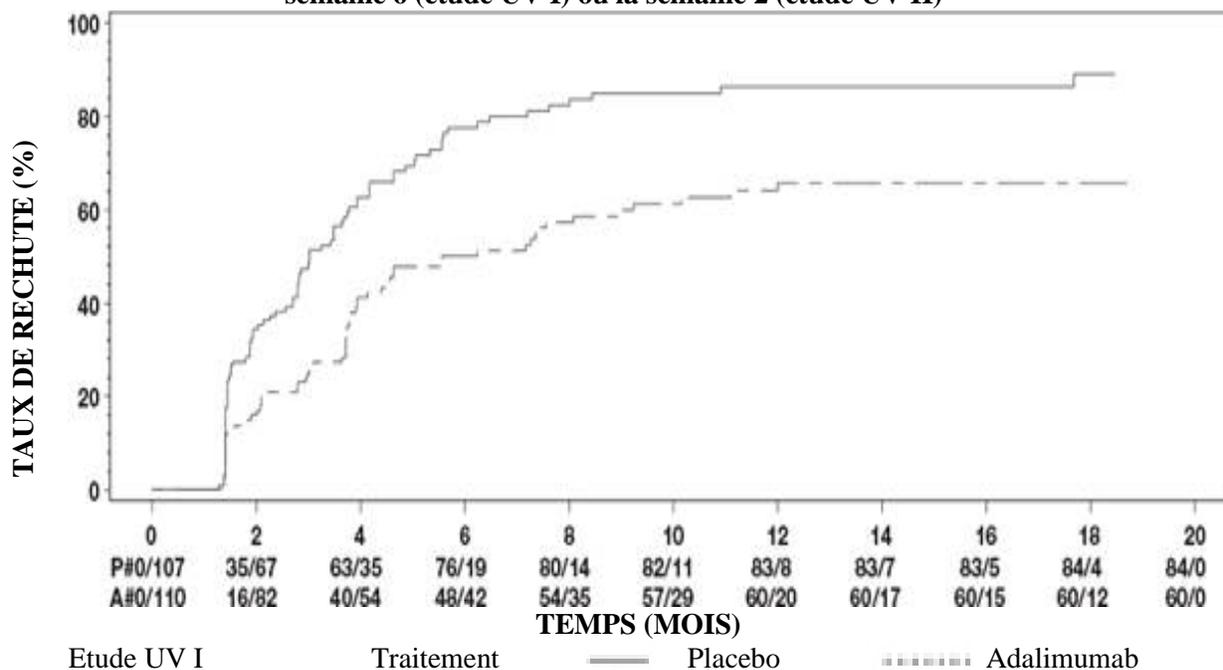
Remarque : la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

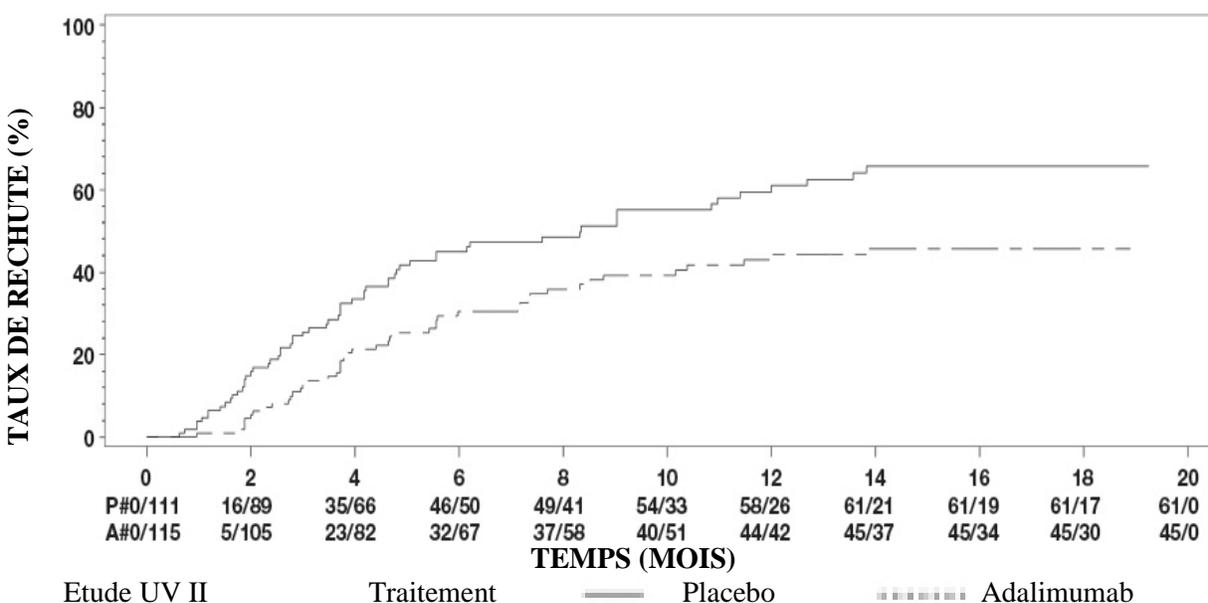
<sup>a</sup> HR pour l'adalimumab versus placebo par une analyse de régression à risque proportionnel ajusté sur le traitement.

<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 pour l'acuité visuelle, toutes les autres composantes étaient cependant numériquement en faveur de l'adalimumab.

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

### Qualité de vie

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

## Immunogénicité

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

Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, des anticorps anti-adalimumab ont été détectés chez 15,8 % (27/171) des patients traités par l'adalimumab.

Chez les patients n'ayant pas reçu simultanément le méthotrexate, l'incidence a été de 25,6 % (22/86) versus 5,9 % (5/85) lorsque l'adalimumab était administré en traitement adjuvant du méthotrexate. Chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 à < 4 ans ou âgés de 4 ans et plus d'un poids < 15 kg, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 7 % (1/15) des patients, et le patient en question recevait un traitement concomitant par le méthotrexate.

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

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

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

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

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

Chez les enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 3,3 % des patients ayant reçu de l'adalimumab.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 7 patients sur 269 (2,6 %).

Chez les patients adultes atteints d'uvéïte non infectieuse, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 4,8 % des patients traités par l'adalimumab (soit 12 patients sur 249).

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

## Population pédiatrique

*Arthrite juvénile idiopathique (AJI)*

*Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)*

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans deux études (AJIp I et II) chez des enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active ou une AJI d'évolution polyarticulaire, qui présentaient différentes formes de début de la maladie (le plus souvent polyarthrite avec facteur rhumatoïde négatif ou positif et oligoarthritis 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'AINS et/ou de prednisone ( $\leq 0,2$  mg/kg/jour ou 10 mg/jour au maximum). Dans la phase de pré-inclusion 32 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 deux articulations actives et une amélioration supérieure à 30 % d'un critère seulement sur les six. Après 32 semaines ou au moment d'une poussée de la maladie, les patients étaient éligibles pour entrer dans la phase d'extension en ouvert.

**Tableau 18**  
**Réponses ACR 30 pédiatrique dans l'étude de l'AJI**

Strate	MTX		Sans MTX	
Phase				
Pré-inclusion en ouvert de 16 semaines				
Réponse ACR 30 Péd. (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
critères d'efficacité				
Double aveugle de 32 semaines	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Poussées de la maladie à la fin des 32 semaines <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 pédiatrique 30/50/70/90 ont été maintenues pendant des durées allant jusqu'à six ans dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui avaient reçu l'adalimumab pendant toute l'étude. Dix-neuf patients dont 11 du groupe d'âge de 4 à 12 ans et 8 du groupe d'âge de 13 à 17 ans ont été traités pendant 6 ans ou plus.

Les réponses globales ont été généralement supérieures et le nombre de patients ayant développé des anticorps a été plus faible avec l'association adalimumab plus MTX qu'avec l'adalimumab en monothérapie. En tenant compte de ces résultats, Yuflyma 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.

A 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 ACR50/70/90 Pédiatrique à la semaine 12 et à la semaine 24 était de 90,3 %/61,3 %/38,7 % et 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivement. Parmi ceux ayant répondu (ACR 30 Pédiatrique) à la semaine 24 ( $n=27$  sur les 30 patients), la réponse ACR 30 Pédiatrique était maintenue jusqu'à 60 semaines dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui ont reçu 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 adalimumab par rapport à -11,6 % (variation médiane : -50,0 %) chez les patients recevant le placebo. L'amélioration relative au nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite a été maintenue au cours de la phase en ouvert jusqu'à la semaine 156 pour les 26 patients sur les 31 (84 %) du groupe adalimumab qui sont restés dans l'étude. Une amélioration clinique mais non statistiquement significative a été observée chez la majorité des patients pour les critères secondaires tels que le nombre de sites d'enthésite, le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, et la réponse selon les critères ACR 50 et 70 pédiatriques.

### *Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent*

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

Les patients ont reçu 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 20).

**Tableau 19**  
**Psoriasis en plaques pédiatrique – résultats d'efficacité à 16 semaines**

	MTX <sup>a</sup> N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines N=38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA : Claire/minimale <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)
<sup>a</sup> MTX = métrotrexate <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  $\geq 40$  kg) chez 192 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (inclus), présentant une maladie de Crohn (MC) modérée à sévère (définie par un indice d'activité de la maladie de Crohn chez l'enfant [Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)]  $> 30$ ). Les patients devaient ne pas avoir répondu à un traitement conventionnel de la MC (comprenant un corticoïde et/ou un immunomodulateur). Les patients pouvaient également ne plus répondre ou être intolérants à l'infliximab.

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction en ouvert à une dose déterminée en fonction de leur poids initial : 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 pour les patients de poids  $\geq 40$  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**

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

Résultats d'efficacité

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

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

**Tableau 21**  
**Étude sur la MC pédiatrique**  
**Rémission et réponse cliniques (PCDAI)**

	<b>Dose standard 40/20 toutes les deux semaines N = 93</b>	<b>Dose faible 20/10 mg toutes les deux semaines N = 95</b>	<b>Valeur de p*</b>
<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 p pour la comparaison dose standard *versus* dose faible.

**Tableau 22**  
**Etude 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 p<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>Rémission 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 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 l'adalimumab, 74,0 % (37/50) des 50 patients restant dans l'étude continuaient à être en rémission clinique et 92,0 % (46/50) des patients continuaient à être en réponse clinique selon le score PCDAI.

#### *Uvéite chez l'enfant et l'adolescent*

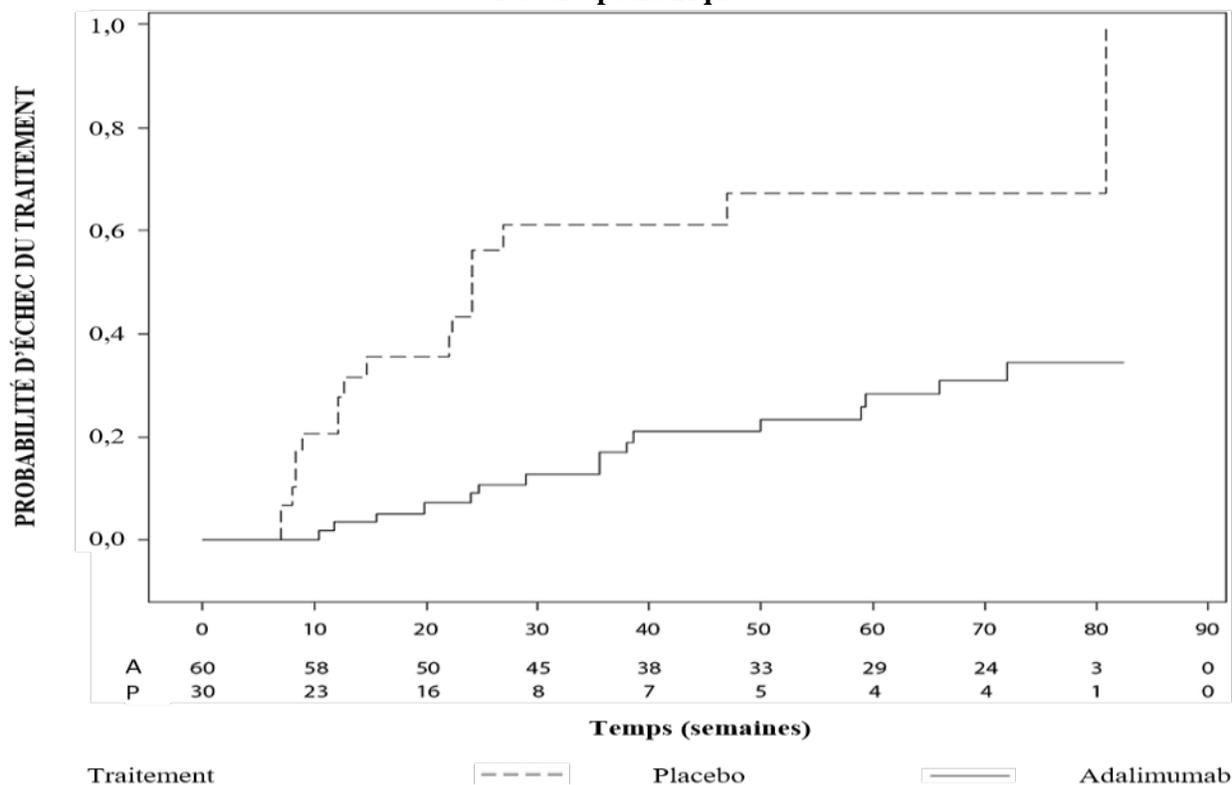
La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvéite active antérieure non infectieuse associée à une AJI qui étaient réfractaires à un traitement d'au moins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

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

#### *Réponse clinique*

L'adalimumab a retardé de manière significative le délai de survenue de la rechute versus placebo (voir figure 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 % versus placebo, comme le montre le hazard ratio (HR = 0,25 [IC à 95 % : 0,12 ; 0,49]).

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



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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption et distribution

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

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

Après administration sous-cutanée d'une dose de 24 mg/m<sup>2</sup> (une dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées à la semaine 24) a été de 8,8 ± 6,6 µg/ml lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de 11,8 ± 4,3 µg/ml en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée de 0,8 mg/kg (une dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques chronique, la concentration résiduelle

moyenne à l'état d'équilibre de l'adalimumab (moyenne  $\pm$  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 ont été de  $15,7 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$  chez les patients de poids  $\geq 40$  kg (160/80 mg) et de  $10,6 \pm 6,1$   $\mu\text{g/ml}$  chez les patients de poids  $< 40$  kg (80/40 mg).

Chez les patients toujours traités, les concentrations résiduelles moyennes ( $\pm$  ET) de l'adalimumab à la semaine 52 étaient de  $9,5 \pm 5,6$   $\mu\text{g/ml}$  dans le groupe traité à la dose standard et de  $3,5 \pm 2,2$   $\mu\text{g/ml}$  dans le groupe traité à la dose faible. Les concentrations résiduelles moyennes ont été maintenues chez les patients ayant continué à recevoir le traitement par l'adalimumab toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Chez les patients dont le schéma posologique est passé de toutes les deux semaines à toutes les semaines, les concentrations sériques moyennes ( $\pm$  ET) de l'adalimumab à la semaine 52 ont été de  $15,3 \pm 11,4$   $\mu\text{g/ml}$  (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 Péd. 50. La concentration plasmatique d'adalimumab apparente produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR Péd. 50 (CE50) était de 3  $\mu\text{g/ml}$  (IC à 95 % : 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ).

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

#### 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 6,0 litres, la demi-vie terminale moyenne a été de deux semaines environ. La concentration d'adalimumab dans le liquide synovial de plusieurs patients atteints de polyarthrite rhumatoïde était comprise entre 31 et 96 % des concentrations sériques.

Après administration sous-cutanée de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines chez des patients

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

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

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

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

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

### Élimination

Les analyses pharmacocinétiques de 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 administrations répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de toxicité portant sur le développement embryo-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomolgus à 0, 30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) et elle n'a pas révélé de signe de fœto-toxicité de l'adalimumab. Les études de cancérogénicité et une évaluation standard de la fertilité et de la toxicité post-natale n'ont pas été réalisées avec l'adalimumab en raison de l'absence de modèles appropriés pour cet anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et en raison du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide acétique  
Acétate de sodium trihydraté  
Glycine  
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**

18 mois

### **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 de Yuflyma peut être maintenu à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 31 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**

Yuflyma 20 mg, solution injectable en seringue préremplie

Solution injectable en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille avec un capuchon protecteur d'aiguille (élastomère thermoplastique).

Boîtes de :  
2 seringues préremplies (0,2 ml de solution stérile) avec 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Hongrie

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

Yuflyma 20 mg, solution injectable en seringue préremplie

EU/1/20/1513/017

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

Date de première autorisation : 11 février 2021

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT 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

CELLTRION INC.  
20 Academy-ro 51 beon-gil  
Yeonsu-gu  
22014 Incheon  
République de Corée

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7  
City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60  
Irlande

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Allemagne

Nuvisan France SARL  
2400, Route des Colles,  
06410, Biot,  
France

Midas Pharma GmbH  
Rheinstr. 49,  
55218 Ingelheim,  
Allemagne

KYMOS S.L.  
Ronda Can Fatjó, 7B.  
08290 Cerdanyola del Vallès,  
Barcelona,  
Espagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

Avant le lancement de Yuflyma dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit être d'accord sur le contenu et le format du programme éducatif, notamment les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité compétente nationale. Le programme éducatif comprend une Carte de surveillance destinée au patient.

La carte de surveillance destinée au patient contient des informations de sécurité importantes dont le patient doit avoir connaissance avant et pendant le traitement par Yuflyma. Cette carte de surveillance vise à souligner le risque d'infections graves, de tuberculose (TB), tumeurs malignes, troubles démyélinisants (comprenant la sclérose en plaques [SEP], le syndrome de Guillain Barré [GBS], une névrite optique [ON]) et la maladie induite par le BCG suite à une vaccination par le BCG vivant chez les nourrissons ayant eu une exposition in utero à Yuflyma.

Le titulaire de l'AMM doit veiller à ce que, dans chaque État membre où Yuflyma est commercialisé, tous les professionnels de santé pouvant prescrire l'adalimumab et tous les patients pouvant utiliser l'adalimumab aient accès à l'outil pédagogique suivant, ou qu'il leur soit fourni :

**La carte de surveillance du patient (adulte et enfant)** contient les éléments clés suivants :

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

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

### **EMBALLAGE POUR LA SERINGUE PRÉREMPLIE**

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

Yuflyma 40 mg solution injectable en seringue préremplie  
adalimumab

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

Une seringue préremplie de 0,4 ml contient 40 mg d'adalimumab.

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

Excipients : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, glycine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations

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

Solution injectable

1 seringue préremplie

2 tampons d'alcool.

2 seringues préremplies

2 tampons d'alcool.

4 seringues préremplies

4 tampons d'alcool.

6 seringues préremplies

6 tampons d'alcool.

1 seringue préremplie avec protège-aiguille

2 tampons d'alcool.

2 seringues préremplies avec protège-aiguille

2 tampons d'alcool.

4 seringues préremplies avec protège-aiguille

4 tampons d'alcool.

6 seringues préremplies avec protège-aiguille

6 tampons d'alcool.

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

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique seulement.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

**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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hongrie

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

EU/1/20/1513/001 1 seringue préremplie  
EU/1/20/1513/002 2 seringues préremplies  
EU/1/20/1513/003 4 seringues préremplies  
EU/1/20/1513/004 6 seringues préremplies  
EU/1/20/1513/005 1 seringue préremplie avec protège-aiguille  
EU/1/20/1513/006 2 seringues préremplies avec protège-aiguille  
EU/1/20/1513/007 4 seringues préremplies avec protège-aiguille  
EU/1/20/1513/008 6 seringues préremplies avec protège-aiguille

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Yuflyma 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 DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Yuflyma 40 mg injection  
adalimumab  
s.c.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

40 mg/0,4 ml

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**  
**EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR LE STYLO PRÉREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Yuflyma 40 mg solution injectable en stylo prérempli  
adalimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Un stylo prérempli de 0,4 ml contient 40 mg d'adalimumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, glycine, polysorbate 80, 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 seulement.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conserver les stylos préremplis 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Hongrie

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

EU/1/20/1513/009 1 stylo prérempli  
EU/1/20/1513/010 2 stylos préremplis  
EU/1/20/1513/011 4 stylos préremplis  
EU/1/20/1513/012 6 stylos préremplis

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Yuflyma 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 POUR STYLO PRÉREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Yuflyma 40 mg injection  
adalimumab  
s.c.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

40 mg/0,4 ml

**6. AUTRE**

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

### **EMBALLAGE POUR LA SERINGUE PRÉREMPLIE**

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

Yuflyma 80 mg solution injectable en seringue préremplie  
adalimumab

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

Une seringue préremplie de 0,8 ml contient 80 mg d'adalimumab.

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

Excipients : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, glycine, polysorbate 80, 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.

1 seringue préremplie avec protège-aiguille

2 tampons d'alcool.

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

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique seulement.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.  
Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

**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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Hongrie

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

EU/1/20/1513/013 1 seringue préremplie  
EU/1/20/1513/014 1 seringue préremplie avec protège-aiguille

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Yuflyma 80 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 DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Yuflyma 80 mg injection  
adalimumab  
s.c.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

80 mg/0,8 ml

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**  
**EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR LE STYLO PRÉREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Yuflyma 80 mg solution injectable en stylo prérempli  
adalimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Un stylo prérempli de 0,8 ml contient 80 mg d'adalimumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, glycine, polysorbate 80, 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.

3 stylos préremplis

4 tampons d'alcool.

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

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique seulement.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conserver les stylos préremplis 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hongrie

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

EU/1/20/1513/015 1 stylo prérempli

EU/1/20/1513/016 3 stylos préremplis

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Yuflyma 80 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 POUR STYLO PRÉREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Yuflyma 80 mg injection  
adalimumab  
s.c.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

80 mg/0,8 ml

**6. AUTRE**

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

**EMBALLAGE POUR LA SERINGUE PRÉREMPLIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Yuflyma 20 mg solution injectable en seringue préremplie  
adalimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Une seringue préremplie de 0,2 ml contient 20 mg d'adalimumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, glycine, polysorbate 80, 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 seulement.

Pour usage pédiatrique

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.  
Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.

**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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Hongrie

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

EU/1/20/1513/017

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Yuflyma 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 PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Yuflyma 20 mg injection  
adalimumab  
s.c.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

20 mg/0,2 ml

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Yuflyma 40 mg, solution injectable en seringue préremplie adalimumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une **Carte de Surveillance** qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant de commencer votre traitement avec Yuflyma et pendant le traitement. Conservez cette **Carte de Surveillance** avec vous pendant votre traitement et pendant 4 mois après votre dernière injection de Yuflyma.
- 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 que Yuflyma et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Yuflyma
3. Comment utiliser Yuflyma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Yuflyma
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

#### 1. Qu'est-ce que Yuflyma et dans quels cas est-il utilisé

Yuflyma contient la substance active adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (défense) de votre organisme.

Yuflyma est indiqué dans le traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- la polyarthrite rhumatoïde
- l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
- l'arthrite liée à l'enthésite
- le spondylarthrite ankylosante
- le spondyloarthrite axiale sans signes radiographique de spondylarthrite ankylosante
- le rhumatisme psoriasique
- le psoriasis en plaques
- l'hidradénite suppurée
- la maladie de Crohn
- la rectocolite hémorragique
- l'uvéïte non infectieuse

La substance active dans Yuflyma, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps

monoclonaux sont des protéines qui se fixent à une cible spécifique dans l'organisme.

La cible de l'adalimumab est une 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 fixant au TNF $\alpha$ , Yuflyma diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

### **Polyarthrite rhumatoïde**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Yuflyma est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère chez l'adulte. On pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Yuflyma.

Yuflyma peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Yuflyma peut ralentir les atteintes des articulations causées par la maladie inflammatoire et peut aider à bouger plus facilement.

Votre médecin décidera si Yuflyma doit être utilisé en association avec le méthotrexate ou seul.

### **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie inflammatoire des articulations.

Yuflyma est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les patients à partir de 2 ans. On pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Yuflyma.

Votre médecin décidera si Yuflyma doit être utilisé en association avec le méthotrexate ou seul.

### **Arthrite liée à l'enthésite**

L'arthrite liée à l'enthésite est une maladie inflammatoire des articulations et des zones de fixation des tendons sur les os.

Yuflyma est utilisé pour traiter l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans. On pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Yuflyma.

### **Spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale sans signes radiographique de spondylarthrite ankylosante**

La spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale sans signes radiographique de spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Yuflyma est utilisé pour traiter la spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale sévère sans signes radiographique de spondylarthrite ankylosante chez l'adulte. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

## **Rhumatisme psoriasique**

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations habituellement associée au psoriasis.

Yuflyma est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Yuflyma peut ralentir les atteintes des articulations causées par la maladie et peut aider à bouger plus facilement. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

## **Psoriasis en plaques**

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- le psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez l'adulte et
- le psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans pour lesquels un traitement topique et des photothérapies n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

## **Hidradénite suppurée**

L'hidradénite suppurée (également appelée acné inversée ou maladie de Verneuil) est une maladie inflammatoire chronique de la peau souvent douloureuse. Les symptômes peuvent inclure des nodules sensibles (bosses) et des abcès (furuncles) avec éventuellement écoulement de pus. Elle touche le plus souvent des zones spécifiques de la peau, telles que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aîne et les fesses. Des cicatrices en relief peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- l'hidradénite suppurée modérée à sévère chez l'adulte et
- l'hidradénite suppurée modérée à sévère chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Yuflyma peut réduire le nombre de nodules et d'abcès dus à la maladie, et la douleur souvent associée à la maladie. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

## **Maladie de Crohn**

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tractus digestif.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- la maladie de Crohn modérée à sévère chez l'adulte et
- la maladie de Crohn modérée à sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans.

On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

## **Rectocolite hémorragique**

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'adulte et
- la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 à 17 ans.

On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

### **Uvéite non infectieuse**

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- les adultes atteints d'uvéite non infectieuse présentant une inflammation de la partie arrière de l'œil
- les enfants à partir de 2 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Yuflyma agit en réduisant cette inflammation.

On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Yuflyma**

### **Ne prenez jamais Yuflyma :**

- Si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une tuberculose active ou d'autres infections sévères, (voir « Avertissements et précautions »). Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu 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 Yuflyma.

### 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 de Yuflyma 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 Yuflyma. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Yuflyma. 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
  - infection grave du sang (septicémie)

Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes dentaires. Votre médecin vous dira d'arrêter votre traitement par Yuflyma pendant un certain temps.

- Informez votre médecin si vous vivez ou voyagez dans des régions où les infections fongiques (par exemple, histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose) sont très fréquentes.
- Informez votre médecin si vous avez eu des infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui augmentent le risque d'infection.
- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Yuflyma. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traité par Yuflyma. 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.

## Tuberculose

- 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. Si vous avez une tuberculose active, ne pas utiliser Yuflyma.
  - Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Yuflyma, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter le traitement. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et les examens de dépistage appropriés (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur votre **Carte de Surveillance**.
  - Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez reçu un traitement pour la prévention de la tuberculose.
  - Si des symptômes de tuberculose (par exemple, toux persistante, perte de poids, manque d'énergie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

## Hépatite B

- Informez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez avoir un risque d'attraper le VHB.

- Votre médecin doit vous faire réaliser un test de dépistage du VHB. Chez les personnes qui sont porteurs du VHB, Yuflyma peut entraîner une nouvelle activation du virus.
- Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.

### Chirurgie ou intervention dentaire

- Si vous devez avoir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Yuflyma. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Yuflyma.

### Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une maladie démyélinisante (une maladie qui affecte la gaine entourant les nerfs, telle que la sclérose en plaques), votre médecin évaluera si vous devez recevoir Yuflyma ou continuer de recevoir Yuflyma. 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.

### Vaccinations

- Certains vaccins peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Yuflyma.
  - Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination.
  - Chez les enfants, il est recommandé si possible, qu'ils aient reçu toutes les vaccinations prévues pour leur âge avant le début du traitement par Yuflyma.
  - Si vous avez reçu Yuflyma alors que vous étiez enceinte, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ cinq mois après la dernière dose de Yuflyma reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de votre bébé et aux autres professionnels de santé que vous avez eu Yuflyma pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

### Troubles cardiaques

- Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et êtes traité par Yuflyma, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de l'insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin déterminera si vous pouvez recevoir Yuflyma.

### Fièvre, hématomes, saignements, aspect pâleur

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement. Si vous présentez une fièvre qui ne part pas, si vous présentez de légers hématomes ou saignez très facilement, ou si vous êtes très pâle, contactez tout de suite votre médecin.

### Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de cancers chez des enfants et des adultes traités par Yuflyma ou par d'autres anti-TNF.

- Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse).
  - Si vous prenez Yuflyma, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme rare et grave de lymphome a été observée chez des patients prenant Yuflyma. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine.
  - Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Yuflyma.
  - Des cas de cancer de la peau non mélanome ont été observés chez des patients prenant Yuflyma.
  - Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions pré-existantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Des cas de cancers autres que des lymphomes ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF. Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF est adapté pour vous.

#### Maladie auto-immune

- Dans de rares cas, le traitement par Yuflyma peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant inexplicé, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

#### **Enfants et adolescents**

- Vaccinations : si possible, les enfants doivent être à jour dans leurs vaccinations avant d'utiliser Yuflyma.

#### **Autres médicaments et Yuflyma**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous ne devez pas prendre Yuflyma en association avec des médicaments contenant les substances actives suivantes en raison du risque accru d'infection grave :

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma peut être pris en association avec :

- le méthotrexate
- certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (par exemple, sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or)
- des corticoïdes ou des médicaments contre la douleur y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

## Grossesse et allaitement

- Vous devez envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement par Yuflyma.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Yuflyma doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu Yuflyma pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu Yuflyma pendant la grossesse
- Yuflyma peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si vous recevez Yuflyma pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection.
- Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez eu Yuflyma 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

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

## YUFLYMA contient du sodium

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

## 3. Comment utiliser Yuflyma

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien, en cas de doute.

Les doses recommandées d'Yuflyma pour chacune des indications approuvées sont présentées dans le tableau ci-dessous. Votre médecin pourra prescrire un autre dosage d'Yuflyma si vous avez besoin d'une dose différente.

<b>Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante ou spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante.</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	40 mg toutes les deux semaines	Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Yuflyma. Si votre médecin décide que le méthotrexate est inapproprié, Yuflyma peut être donné seul.  Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Yuflyma, votre

		médecin peut décider de vous prescrire Yuflyma 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.
--	--	---

<b>Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Enfants, adolescents et adultes 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</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Enfants, adolescents et adultes 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</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	Première dose de 80 mg (deux injections de 40 mg en une journée), suivies de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après la première dose.	Si vous avez une réponse insuffisante, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg chaque semaine ou 80 mg toutes les deux semaines.
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 une semaine sur deux.	Sans objet
Enfants et adolescents âgés 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 une semaine sur deux.	Sans objet

<b>Hidradénite suppurée</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	Première dose de 160 mg (quatre injections de 40 mg le même jour ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux	Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

	jours de suite), suivie d'une dose de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour) deux semaines après. Après deux semaines supplémentaires, le traitement doit être poursuivi à raison d'une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines, suivant la prescription de votre médecin.	
Adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg et plus	Une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de 2 injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine suivante.	Si vous présentez une réponse insuffisante à Yuflyma 40 mg toutes les deux semaines, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines. Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

<b>Maladie de Crohn</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Enfants, adolescents et adultes à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus	<p>Première dose de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.</p> <p>S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une première dose de 160 mg (quatre injections de 40 mg le même jour ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour).</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux</p>	Votre médecin 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 pesant moins de 40 kg	<p>Première dose de 40 mg, suivie de 20 mg deux semaines plus tard.</p> <p>S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une première dose de 80 mg</p>	Votre médecin pourra augmenter la dose à 20 mg toutes les semaines.

	(deux injections de 40 mg le même jour), suivie deux semaines plus tard de 40 mg.  Ensuite, la dose habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.	
--	---	--

<b>Rectocolite hémorragique</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	Première dose de 160 mg (quatre injections de 40 mg le même jour ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour).  Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.	Votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.
Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg	Première dose de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour), suivie de 40 mg (une injection de 40 mg) deux semaines après.  Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.	Vous devez poursuivre votre traitement par Yuflyma à la dose habituelle, même après avoir atteint l'âge de 18 ans.
Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus	Première dose de 160 mg (quatre injections de 40 mg le même jour ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour) deux semaines après.  Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.	Vous devez poursuivre votre traitement par Yuflyma à la dose habituelle, même après avoir atteint l'âge de 18 ans.

<b>Uvéite non infectieuse</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	Première dose de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour), suivie de 40 mg administré une semaine sur deux en commençant une semaine après la première dose.	L'administration de corticoïdes ou d'autres immunomodulateurs peut être poursuivie au cours du traitement par Yuflyma. Yuflyma peut aussi être administré seul.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans pesant moins de 30 kg	20 mg toutes les deux semaines	Votre médecin peut 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. Yuflyma est recommandé en association au méthotrexate.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans pesant au moins 30 kg	40 mg toutes les deux semaines	Votre médecin peut 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. Yuflyma est recommandé en association au méthotrexate.

### **Mode et voie d'administration**

Yuflyma est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

**Des instructions détaillées sur comment s'injecter Yuflyma sont fournies à la rubrique 7 « Instructions d'utilisation ».**

### **Si vous avez utilisé plus de Yuflyma que vous n'auriez dû**

Si vous avez injecté, accidentellement, Yuflyma plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin ou pharmacien et dites-lui que vous en avez pris plus. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

### **Si vous oubliez d'utiliser Yuflyma**

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Yuflyma 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 Yuflyma**

La décision d'arrêter d'utiliser Yuflyma doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir si vous arrêtez d'utiliser Yuflyma.

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 peu importants. Cependant certains peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir au moins encore 4 mois après la dernière injection de Yuflyma.

### **Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants**

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réactions allergiques
- gonflement de la face, des mains, des pieds
- gêne respiratoire, gêne en avalant

- essoufflement au cours de l'activité physique ou en position allongée ou gonflement des pieds

**Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants**

- signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- toux
- fourmillements
- engourdissement
- vision double
- faiblesse des bras ou des jambes
- « bouton » ou plaie ouverte qui ne cicatrise pas
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec Yuflyma.

**Très fréquents** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaisons)
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie)
- maux de tête
- douleur abdominale
- nausées et vomissements
- rash
- douleur musculo-squelettique

**Fréquents** (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
- infection urinaires
- infections fongiques
- infections articulaires
- tumeurs bénignes
- cancer de la peau
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière)
- déshydratation
- troubles de l'humeur (y compris dépression)
- anxiété
- sommeil difficile
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement
- migraine
- compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes)

- troubles de la vision
- inflammation oculaire
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux
- vertiges (sensation d'étourdissement ou de tête qui tourne)
- sensation de battements de cœur rapides
- hypertension
- bouffées de chaleur
- hématomes (accumulation de sang en dehors des vaisseaux sanguins)
- toux
- asthme
- souffle court
- saignement gastro-intestinal
- dyspepsie (indigestion, ballonnements, brûlures gastrique)
- reflux acide
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse oculaire et de la bouche)
- démangeaisons
- éruptions cutanées avec démangeaisons
- ecchymose
- 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 (gonflement)
- fièvre
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes
- mauvaise cicatrisation

**Peu fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée)
- infections neurologiques (y compris méningite virale)
- infections oculaires
- infections bactériennes
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin)
- cancer
- cancer affectant le système lymphatique
- mélanome
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent comme une sarcoïdose)
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins)
- tremblements (frissons)
- neuropathie (maladie des nerfs)
- accident vasculaire cérébral

- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que palpitations
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un œdème des chevilles
- crise cardiaque
- poche dans la paroi d'une grosse artère, inflammation et caillot dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation)
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon)
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale)
- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos
- difficulté à avaler
- œdème du visage (gonflement du visage)
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire
- stéatose du foie
- sueurs nocturnes
- cicatrice
- faiblesse musculaire anormale
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes)
- sommeil interrompu
- impuissance
- inflammations

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse)
- réactions allergiques sévères avec choc
- sclérose en plaques
- troubles neurologiques tels qu'inflammation du nerf oculaire et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps
- arrêt de la fonction de pompage du cœur
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons)
- perforation intestinale (trou dans l'intestin)
- hépatite
- réactivation du virus de l'hépatite B
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps)
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau)
- syndrome de Stevens-Johnson (les symptômes précoces incluent malaise, fièvre, maux de tête et rash)
- œdème du visage (gonflement du visage) avec réactions allergiques
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau)
- syndrome type lupus
- angioedème (gonflement localisé de la peau)
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec 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 Yuflyma ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examen sanguins. Ils incluent :

**Très fréquents** (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

**Fréquents** (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 faibles de potassium dans le sang

**Peu fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- taux élevée 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 Yuflyma**

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 et l'emballage après

EXP.

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

Conserver la seringue préremplie avec protège-aiguille dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), une seringue préremplie de Yuflyma avec protège-aiguille peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25°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 31 jours ou jetée**, même si elle est remise au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle la seringue a été retirée la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle elle doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Yuflyma**

La substance active est l'adalimumab.

Les autres composants sont : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, glycine, polysorbate 80, et eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente Yuflyma en seringue préremplie avec protège-aiguille et contenu de l'emballage extérieur**

Yuflyma 40 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protège-aiguille est présenté sous forme de solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,4 ml de solution.

La seringue préremplie de Yuflyma est une seringue en verre contenant une solution d'adalimumab. La boîte de 1 seringue préremplie est fournie avec 2 tampons d'alcool (1 de secours). Pour les boîtes de 2, 4 et 6 seringues préremplies, chaque seringue préremplie est fournie avec 1 tampon d'alcool.

La seringue préremplie de Yuflyma est une seringue en verre avec protège-aiguille, et contenant une solution d'adalimumab. La boîte de 1 seringue préremplie avec protège-aiguille est fournie avec 2 tampons d'alcool (1 de secours). Pour les boîtes de 2, 4 et 6 seringues préremplies avec protège-aiguille, chaque seringue préremplie avec protège-aiguille est fournie avec 1 tampon d'alcool.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Yuflyma est disponible en seringue préremplie et/ou en stylo prérempli.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
1062 Budapest  
Hongrie

### **Fabricant**

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7  
City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60  
Irlande

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Allemagne

Nuvisan France SARL  
2400, Route des Colles,  
06410, Biot,  
France

Midas Pharma GmbH  
Rheinstr. 49,  
55218 Ingelheim,  
Allemagne

KYMOS S.L.  
Ronda Can Fatjó, 7B.  
08290 Cerdanyola del Vallès,  
Barcelona,  
Espagne

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**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418

#### **България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 231 0493

#### **Česká republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

#### **Danmark**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tlf: +36 1 231 0493

#### **Deutschland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

#### **Lietuva**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418

#### **Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

#### **Malta**

Mint Health Ltd.  
Tel: +356 2093 9800

#### **Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.

Tel: +36 1 231 0493

**Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**España**

Kern Pharma, S.L.  
Tel: +34 93 700 2525

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

**France**

Celltrion Healthcare France SAS  
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Sími: +36 1 231 0493

**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  
Tel: +39 0247927040

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tāl.: +36 1 231 0493

Tel: + 31 20 888 7300

**Norge**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tlf: +36 1 231 0493

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 1 97 99 860

**Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Portugal**

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,  
Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 214 200 290

**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Puh/Tel: +36 1 231 0493

**Sverige**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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

**7. Instructions d'utilisation**

- Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Yuflyma en sous-cutané, avec la seringue préremplie. Tout d'abord, veuillez lire attentivement toutes les instructions et les suivre étape par étape.
- Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous indiquera comment effectuer vous-même l'injection.
- **Ne faites pas** l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection.
- Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, par exemple un membre de votre famille ou un ami.
- Chaque seringue préremplie est utilisée pour une seule injection.

## Seringue préremplie de Yuflyma

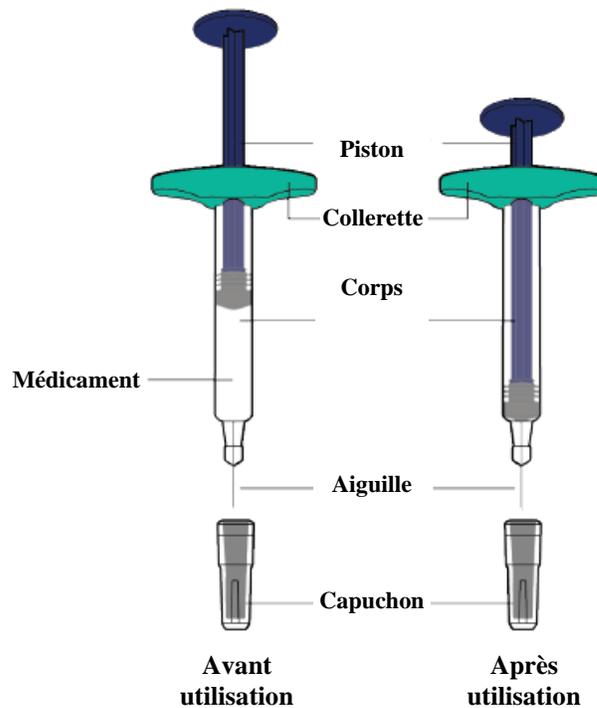


Figure A

### N'utilisez pas la seringue préremplie si :

- elle est fissurée ou endommagée.
- la date d'expiration est dépassée.
- elle est tombée sur une surface dure.

**Ne retirez le capuchon de l'aiguille que juste avant l'injection. Tenir Yuflyma hors de la vue et de la portée des enfants.**

### 1. Rassemblez le matériel pour l'injection

- Préparez une surface plane et propre comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.
- Retirez la seringue préremplie de la boîte conservée dans votre réfrigérateur.
  - Tenez le corps de la seringue préremplie lorsque vous la retirez de la boîte. **Ne pas** toucher le piston.
- Assurez-vous que vous avez le matériel suivant :

- Seringue préremplie
  - Tampon d'alcool
- Non inclus dans l'emballage :**
- Boule de coton ou compresse
  - Pansement adhésif
  - Conteneur pour objets tranchants

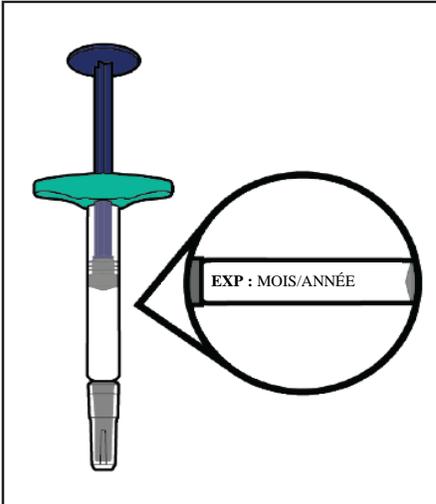


Figure B

## 2. Inspectez la seringue préremplie

- a. Assurez-vous que vous avez le bon médicament (Yuflyma) et la bonne posologie.
- b. Observez la seringue préremplie et assurez-vous qu'elle n'est pas fissurée ou endommagée.
- c. Vérifiez la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue préremplie.

N'utilisez pas la seringue préremplie si :

- elle est fissurée ou endommagée.
- la date d'expiration est dépassée.
- elle est tombée sur une surface dure.

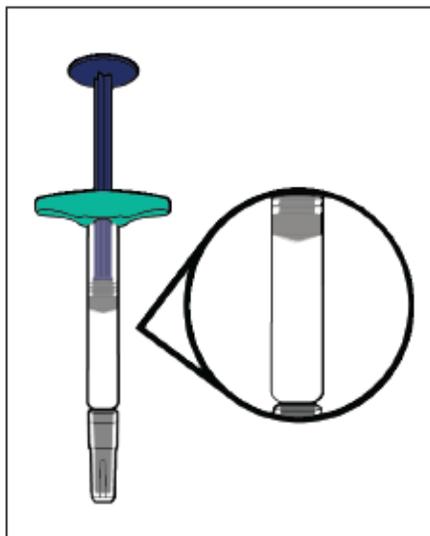


Figure C

## 3. Inspectez le médicament

- a. Observez le médicament et vérifiez que le liquide est limpide, incolore à brun pâle, et sans particules.
  - **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si le liquide est décoloré (jaune ou brun foncé), trouble ou avec des particules.
  - Vous pourriez voir des bulles d'air dans le liquide. C'est normal.

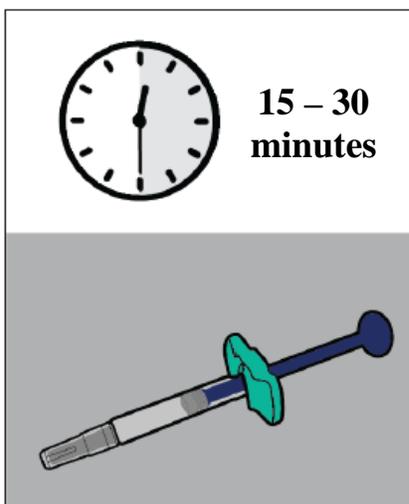


Figure D

## 4. Attendez 15 à 30 minutes

- a. Laissez la seringue préremplie à température ambiante pendant 15 à 30 minutes afin de lui permettre de se réchauffer.
  - **Ne pas** réchauffer la seringue préremplie en utilisant des sources de chaleur comme de l'eau chaude ou un micro-ondes.

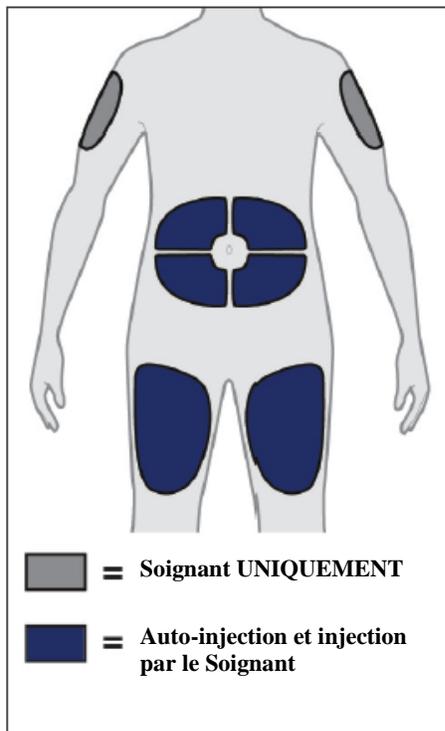


Figure E

## 5. Choisissez un site d'injection approprié

a. Vous pouvez injecter :

- sur le devant de vos cuisses ou
- votre ventre (abdomen) à au moins 5 cm (2 pouces) de votre nombril
- sur la zone extérieure du haut du bras (UNIQUEMENT si vous êtes un aidant).

- **Ne pas** injecter dans la peau située dans les 5 cm (2 pouces) autour de votre nombril, ou si la peau est rouge, dure, sensible, lésée, contusionnée, ou si elle présente des cicatrices.
- Si vous êtes atteint de psoriasis, **ne pas** injecter directement dans une zone surélevée épaissie, rouge ou squameuse ou dans des lésions sur votre peau.
- **N'injectez pas** le médicament à travers vos vêtements.

b. Alternez le site d'injection à chaque nouvelle administration d'une injection. Chaque nouveau site d'injection doit être à une distance d'au moins 3 cm (1,2 pouces) du site d'injection que vous avez précédemment utilisé.

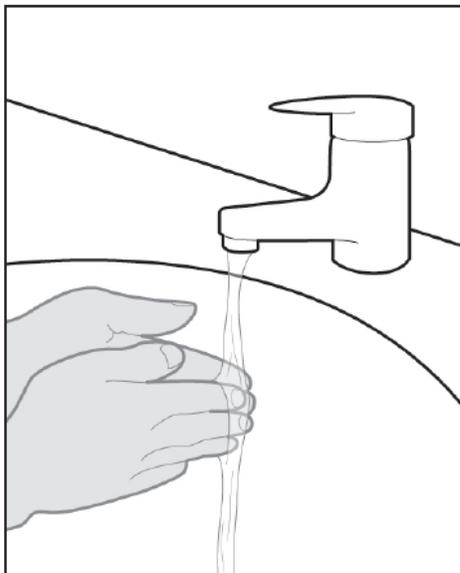


Figure F

## 6. Lavez-vous les mains.

a. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et séchez-les soigneusement.

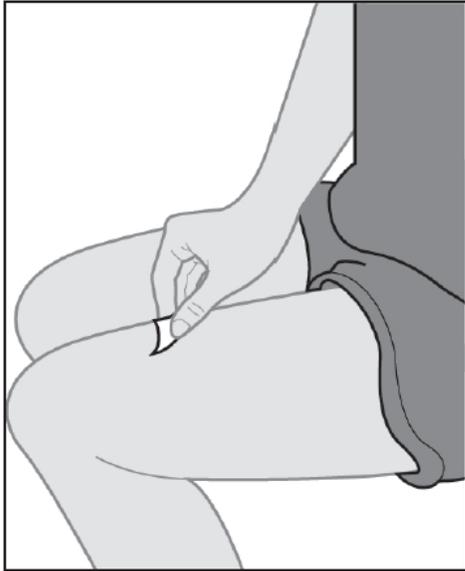


Figure G

## 7. Nettoyez le site d'injection

- a. Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool en appliquant un mouvement circulaire.
  - b. Laissez sécher la peau avant l'injection.
- **Ne soufflez pas** sur le site d'injection et ne le touchez plus avant d'administrer l'injection.

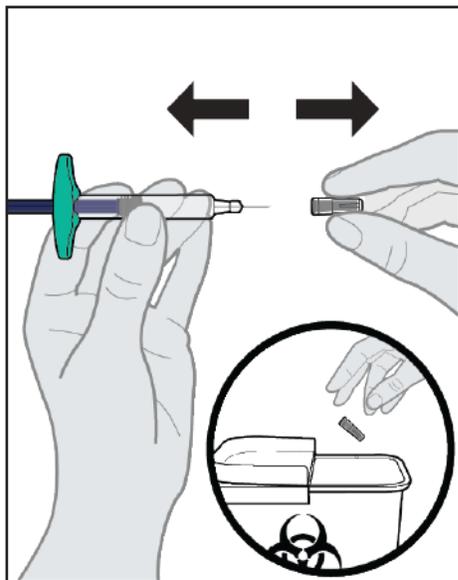


Figure H

## 8. Retirez le capuchon

- a. Retirez le capuchon en tenant le corps de la seringue préremplie d'une main. Retirez doucement le capuchon en tirant directement avec l'autre main.
- **Ne retirez pas** le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le produit.
  - **Ne touchez pas** l'aiguille. Cela peut entraîner une blessure par piqûre d'aiguille.
  - **Ne remplacez pas** le bouchon sur la seringue préremplie. Jetez le capuchon immédiatement dans le conteneur pour objets tranchants.

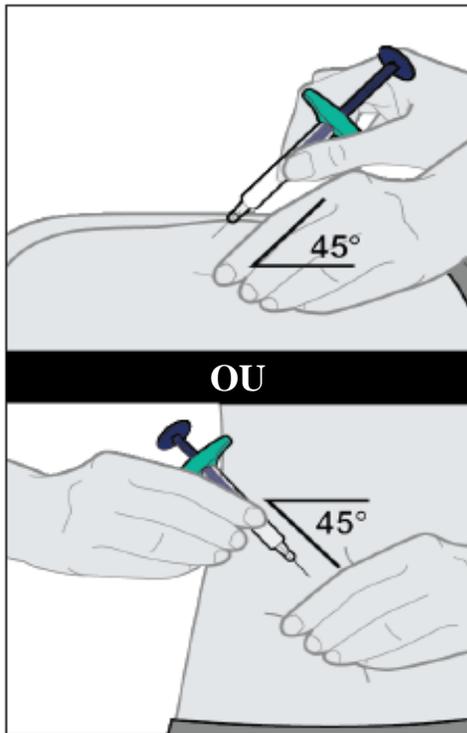


Figure I

**9. Insérez la seringue préremplie dans le site d'injection**

- a. D'une main, pincez doucement un pli de peau au site d'injection.
- b. En tenant le corps de la seringue préremplie, insérez l'aiguille complètement dans le pli de la peau en suivant un angle d'environ 45 degrés en appliquant un mouvement rapide « de fléchette ».

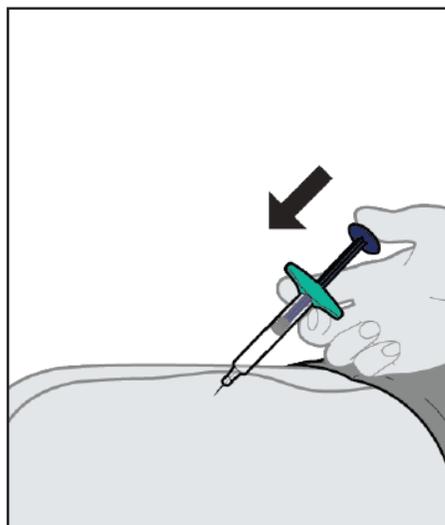


Figure J

**10. Administrez l'injection**

- a. Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau pincée.
  - b. Poussez lentement sur le piston vers le bas jusqu'à ce que tout le liquide soit injecté et que la seringue soit vide.
- **Ne pas** changer la position de la seringue préremplie une fois que l'injection a commencé.

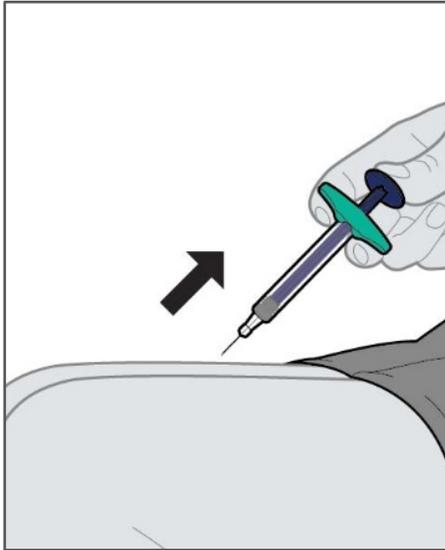


Figure K

**11. Retirez la seringue préremplie du site d'injection et soignez le site d'injection**

- a. Lorsque la seringue préremplie est vide, retirez la seringue préremplie de votre peau en suivant le même angle que pour l'insertion.
- b. Soignez le site d'injection en appuyant délicatement, sans frotter, une boule de coton ou une gaze sur le site et en appliquant un pansement adhésif, si nécessaire. Un saignement peut survenir.

- **Ne pas réutiliser** la seringue préremplie.
- **Ne pas** toucher ou remettre le capuchon sur l'aiguille.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.



Figure L

**12. Éliminez la seringue préremplie**

- **Ne remplacez pas** le capuchon sur la seringue préremplie.
- a. Jetez la seringue préremplie dans un conteneur spécial d'élimination des objets tranchants comme indiqué par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Ne pas remettre le capuchon sur l'aiguille.
  - Ne pas jeter ou recycler la seringue pré-remplie dans les ordures ménagères.
  - Conservez toujours la seringue préremplie et le conteneur spécial pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.
- b. Le capuchon, le tampon d'alcool, la boule de coton ou la compresse, le blister et l'emballage peuvent être placés dans vos ordures ménagères.

## Seringue préremplie de Yuflyma avec protège-aiguille

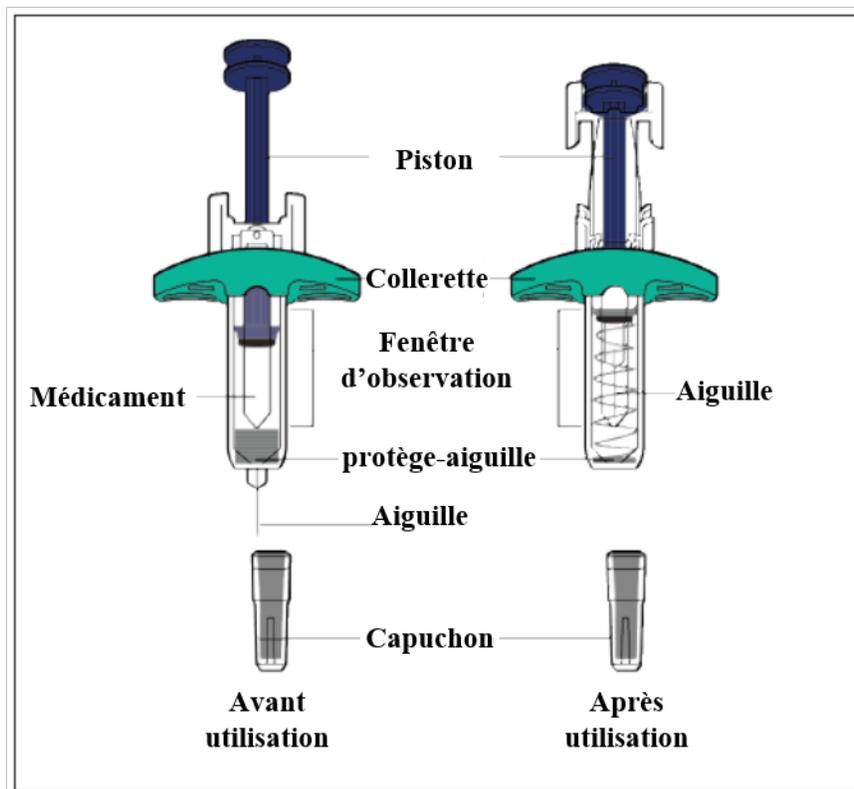


Figure A

### N'utilisez pas la seringue préremplie si :

- elle est fissurée ou endommagée.
- la date d'expiration est dépassée.
- elle est tombée sur une surface dure.

**Ne retirez le capuchon de l'aiguille que juste avant l'injection. Tenir Yuflyma hors de la vue et de la portée des enfants.**

### 1. Rassemblez le matériel pour l'injection

- Préparez une surface plane et propre comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.
- Retirez la seringue préremplie de la boîte conservée dans votre réfrigérateur.
  - Tenez le corps de la seringue préremplie lorsque vous la retirez de la boîte. **Ne pas** toucher le piston.
- Assurez-vous que vous avez le matériel suivant :

- Seringue préremplie
- Tampon d'alcool
- Non inclus dans l'emballage :**
- Boule de coton ou compresse
- Pansement adhésif
- Conteneur pour objets tranchants

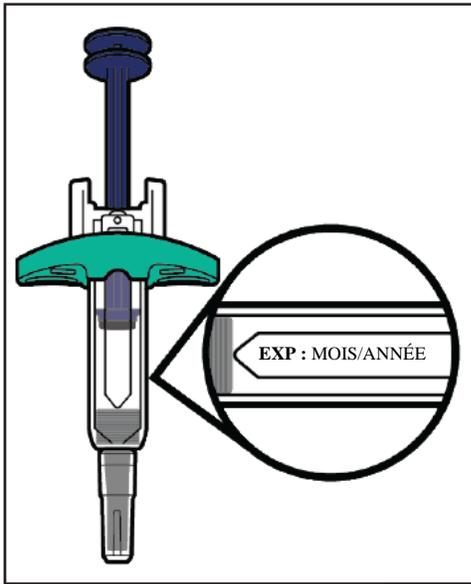


Figure B

## 2. Inspectez la seringue préremplie

- a. Assurez-vous que vous avez le bon médicament (Yuflyma) et la bonne posologie.
- b. Observez la seringue préremplie et assurez-vous qu'elle n'est pas fissurée ou endommagée.
- c. Vérifiez la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue préremplie.

**N'utilisez pas** la seringue préremplie si :

- elle est fissurée ou endommagée.
- la date d'expiration est dépassée.
- elle est tombée sur une surface dure.

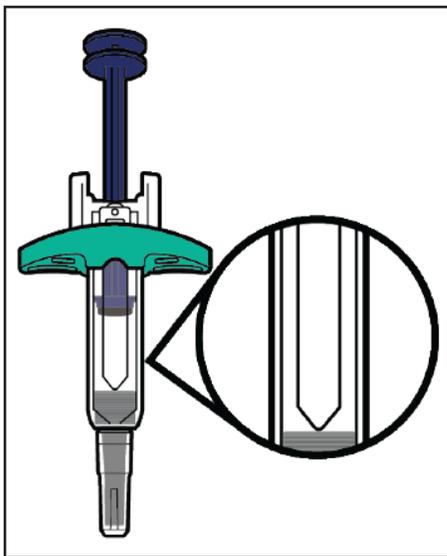


Figure C

## 3. Inspectez le médicament

- a. Observez le médicament et vérifiez que le liquide est limpide, incolore à brun pâle, et sans particules.
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si le liquide est décoloré (jaune ou brun foncé), trouble ou avec des particules.
  - Vous pourriez voir des bulles d'air dans le liquide. C'est normal.

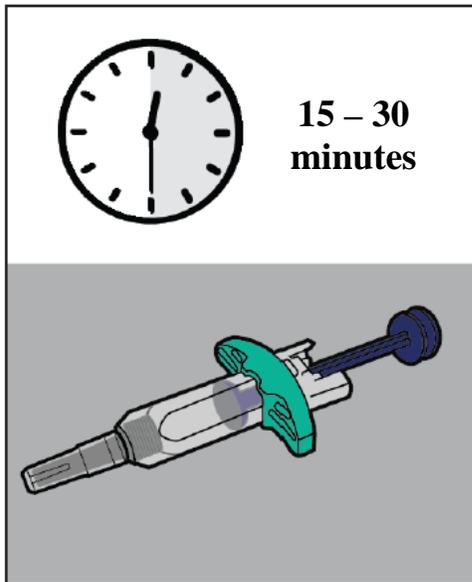


Figure D

#### 4. Attendez 15 à 30 minutes

- a. Laissez la seringue préremplie à température ambiante pendant 15 à 30 minutes afin de lui permettre de se réchauffer.
  - **Ne pas** réchauffer la seringue préremplie en utilisant des sources de chaleur comme de l'eau chaude ou un micro-ondes.

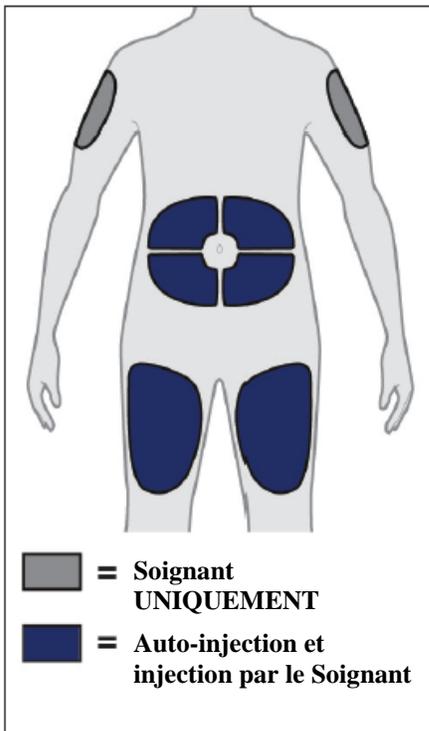


Figure E

#### 5. Choisissez un site d'injection approprié

- a. Vous pouvez injecter :
  - sur le devant de vos cuisses.
  - votre ventre (abdomen) à au moins 5 cm (2 pouces) de votre nombril.
  - sur la zone extérieure du haut du bras (UNIQUEMENT si vous êtes un aidant).
  - **Ne pas** injecter dans la peau située dans les 5 cm (2 pouces) autour de votre nombril, ou si la peau est rouge, dure, sensible, lésée, contusionnée, ou si elle présente des cicatrices.
  - Si vous êtes atteint de psoriasis, **ne pas** injecter directement dans une zone surélevée, épaissie, rouge ou squameuse ou dans des lésions sur votre peau.
  - **N'injectez pas** le médicament à travers vos vêtements.
- b. Alternez le site d'injection à chaque nouvelle administration d'une injection. Chaque nouveau site d'injection doit être à une distance d'au moins 3 cm (1,2 pouces) du site d'injection que vous avez précédemment utilisé.



Figure F

## 6. Lavez-vous les mains.

- a. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et séchez-les soigneusement.

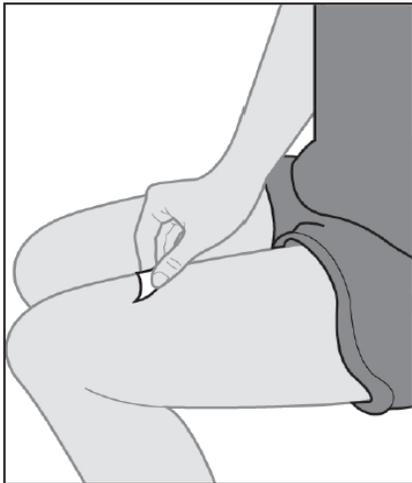


Figure G

## 7. Nettoyez le site d'injection

- a. Nettoyez le site d'injection avec un tampon alcoolisé en appliquant un mouvement circulaire.
- b. Laissez sécher la peau avant l'injection.

- **Ne soufflez pas** sur le site d'injection et ne le touchez plus avant d'administrer l'injection.

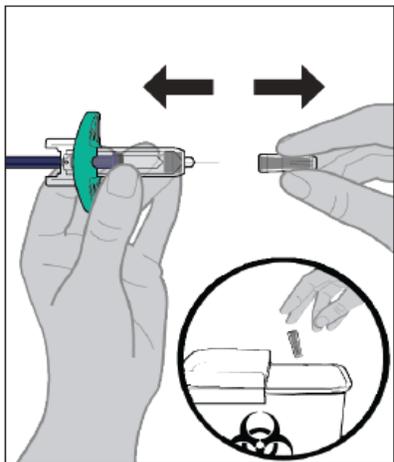


Figure H

## 8. Retirez le capuchon

- a. Retirez le capuchon en tenant le corps de la seringue préremplie d'une main. Retirez doucement le capuchon en tirant directement avec l'autre main.

- **Ne retirez pas** le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le produit.

- **Ne touchez pas** l'aiguille. Cela peut entraîner une blessure par piqûre d'aiguille.

- **Ne remplacez pas** le bouchon sur la seringue préremplie. Jetez le capuchon immédiatement dans le conteneur pour objets tranchants.

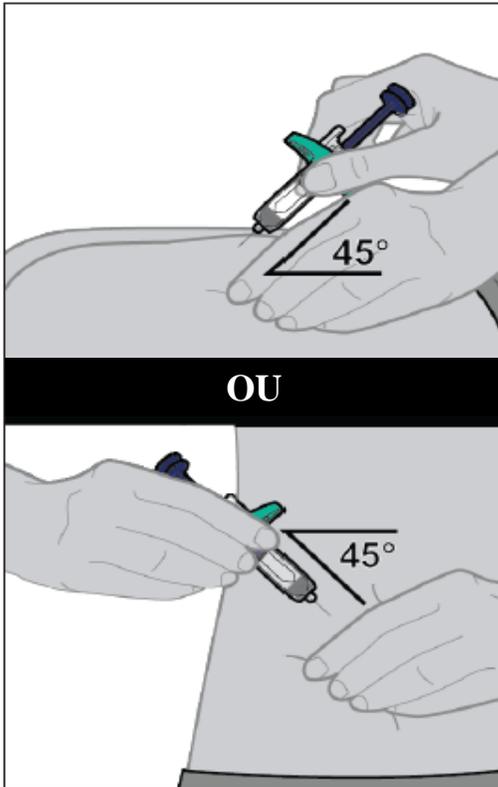


Figure I

## 9. Insérez la seringue préremplie dans le site d'injection

- a. D'une main, pincez doucement un pli de peau au site d'injection.
- b. En tenant le corps de la seringue préremplie d'une main, insérez l'aiguille complètement dans le pli de la peau en suivant un angle d'environ 45 degrés et en appliquant un mouvement de « fléchette ».

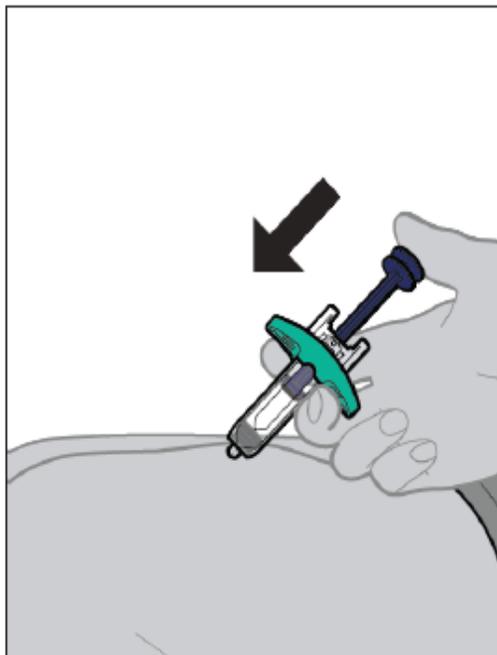


Figure J

## 10. Administrez l'injection

- a. Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau pincée.
  - b. Poussez lentement sur le piston jusqu'à ce que tout le liquide soit injecté et que la seringue préremplie soit vide.
- **Ne pas** changer la position de la seringue préremplie une fois que l'injection a commencé.

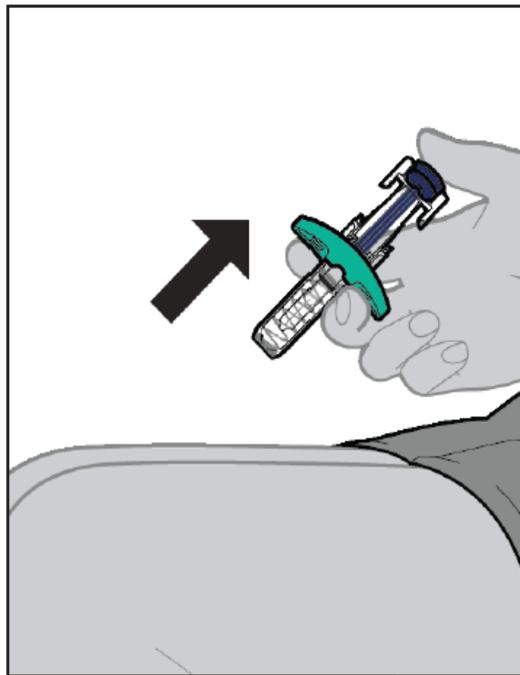


Figure K

### 11. Retirez la seringue préremplie du site d'injection et soignez le site d'injection

- a. Lorsque la seringue préremplie est vide, levez lentement le pouce du piston jusqu'à ce que l'aiguille soit complètement couverte par le protège-aiguille.
- b. Soignez le site d'injection en appuyant délicatement, sans frotter, une boule de coton ou une gaze sur le site et en appliquant un pansement adhésif, si nécessaire. Un saignement peut survenir.

- Ne pas réutiliser la seringue préremplie.
- Ne frottez pas le site d'injection.



Figure L

### 12. Éliminez la seringue préremplie

- a. Jetez la seringue préremplie dans un conteneur spécial pour objets tranchants comme indiqué par votre médecin, votre infirmier ou votre pharmacien.
  - b. Le tampon d'alcool et l'emballage peuvent être placés dans vos ordures ménagères.
- Conservez toujours la seringue préremplie et le conteneur spécial pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants

## Notice : Information du patient

### Yuflyma 40 mg, solution injectable en stylo prérempli adalimumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une **Carte de Surveillance** qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant de commencer votre traitement avec Yuflyma et pendant le traitement. Conservez cette **Carte de Surveillance** avec vous pendant votre traitement et pendant 4 mois après votre dernière injection de Yuflyma.
- 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 que Yuflyma et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Yuflyma
3. Comment utiliser Yuflyma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Yuflyma
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

#### **1. Qu'est-ce que Yuflyma et dans quels cas est-il utilisé**

Yuflyma contient la substance active adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (défense) de votre organisme.

Yuflyma est indiqué dans le traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- la polyarthrite rhumatoïde
- l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
- l'arthrite liée à l'enthésite
- le spondylarthrite ankylosante
- le spondyloarthrite axiale sans signes radiographique de spondylarthrite ankylosante
- le rhumatisme psoriasique
- le psoriasis en plaques
- l'hidradénite suppurée
- la maladie de Crohn
- la rectocolite hémorragique
- l'uvéïte non infectieuse

La substance active dans Yuflyma, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se fixent à une cible spécifique dans l'organisme.

La cible de l'adalimumab est une 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 fixant au TNF $\alpha$ , Yuflyma diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

### **Polyarthrite rhumatoïde**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Yuflyma est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère chez l'adulte. On pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Yuflyma.

Yuflyma peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Yuflyma peut ralentir les atteintes des articulations causées par la maladie inflammatoire et peut aider à bouger plus facilement.

Votre médecin décidera si Yuflyma doit être utilisé en association avec le méthotrexate ou seul.

### **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie inflammatoire des articulations.

Yuflyma est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les patients à partir de 2 ans. On pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Yuflyma.

Votre médecin décidera si Yuflyma doit être utilisé en association avec le méthotrexate ou seul.

### **Arthrite liée à l'enthésite**

L'arthrite liée à l'enthésite est une maladie inflammatoire des articulations et des zones de fixation des tendons sur les os.

Yuflyma est utilisé pour traiter l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans. On pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Yuflyma.

### **Spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale sans signes radiographique de spondylarthrite ankylosante**

La spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale sans signes radiographique de spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Yuflyma est utilisé pour traiter la spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale sévère sans signes radiographique de spondylarthrite ankylosante chez l'adulte. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira

Yuflyma.

### **Rhumatisme psoriasique**

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations habituellement associée au psoriasis.

Yuflyma est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Yuflyma peut ralentir les atteintes des articulations causées par la maladie et peut aider à bouger plus facilement. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

### **Psoriasis en plaques**

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- le psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez l'adulte et
- le psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans pour lesquels un traitement topique et des photothérapies n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

### **Hidradénite suppurée**

L'hidradénite suppurée (également appelée acné inversée ou maladie de Verneuil) est une maladie inflammatoire chronique de la peau souvent douloureuse. Les symptômes peuvent inclure des nodules sensibles (bosses) et des abcès (furuncles) avec éventuellement écoulement de pus. Elle touche le plus souvent des zones spécifiques de la peau, telles que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aîne et les fesses. Des cicatrices en relief peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- l'hidradénite suppurée modérée à sévère chez l'adulte et
- l'hidradénite suppurée modérée à sévère chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Yuflyma peut réduire le nombre de nodules et d'abcès dus à la maladie, et la douleur souvent associée à la maladie. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

### **Maladie de Crohn**

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tractus digestif.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- la maladie de Crohn modérée à sévère chez l'adulte et
- la maladie de Crohn modérée à sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans.

On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

## **Rectocolite hémorragique**

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'adulte et
- la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 à 17 ans.

On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

## **Uvéite non infectieuse**

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- les adultes atteints d'uvéite non infectieuse présentant une inflammation de la partie arrière de l'œil
- les enfants à partir de 2 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Yuflyma agit en réduisant cette inflammation.

On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Yuflyma**

### **Ne prenez jamais Yuflyma :**

- Si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une tuberculose active ou d'autres infections sévères, (voir « Avertissements et précautions »). Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu 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 Yuflyma.

### 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 de Yuflyma 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 Yuflyma. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Yuflyma. 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
  - infection grave du sang (septicémie)

Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes dentaires. Votre médecin vous dira d'arrêter votre traitement par Yuflyma pendant un certain temps.

- Informez votre médecin si vous vivez ou voyagez dans des régions où les infections fongiques (par exemple, histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose) sont très fréquentes.
- Informez votre médecin si vous avez eu des infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui augmentent le risque d'infection.
- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Yuflyma. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traité par Yuflyma. 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.

### Tuberculose

- 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. Si vous avez une tuberculose active, ne pas utiliser Yuflyma.
  - Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Yuflyma, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter le traitement. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et les examens de dépistage appropriés (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur votre **Carte de Surveillance**.
  - Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez reçu un traitement pour la prévention de la tuberculose.
  - Si des symptômes de tuberculose (par exemple, toux persistante, perte de poids, manque d'énergie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

### Hépatite B

- Informez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez avoir un risque d'attraper le VHB.
  - Votre médecin doit vous faire réaliser un test de dépistage du VHB. Chez les personnes qui sont porteurs du VHB, Yuflyma peut entraîner une nouvelle activation du virus.
  - Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.

### Chirurgie ou intervention dentaire

- Si vous devez avoir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Yuflyma. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Yuflyma.

### Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une maladie démyélinisante (une maladie qui affecte la gaine entourant les nerfs, telle que la sclérose en plaques), votre médecin évaluera si vous devez recevoir Yuflyma ou continuer de recevoir Yuflyma. 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.

### Vaccinations

- Certains vaccins peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Yuflyma.
  - Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination.
  - Chez les enfants, il est recommandé si possible, qu'ils aient reçu toutes les vaccinations prévues pour leur âge avant le début du traitement par Yuflyma.
  - Si vous avez reçu Yuflyma alors que vous étiez enceinte, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ cinq mois après la dernière dose de Yuflyma reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de votre bébé et aux autres professionnels de santé que vous avez eu Yuflyma pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

### Troubles cardiaques

- Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et êtes traité par Yuflyma, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de l'insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin déterminera si vous pouvez recevoir Yuflyma.

### Fièvre, hématomes, saignements, aspect pâleur

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement. Si vous présentez une fièvre qui ne part pas, si vous présentez de légers hématomes ou saignez très facilement, ou si vous êtes très pâle, contactez tout de suite votre médecin.

### Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de cancers chez des enfants et des adultes traités par Yuflyma ou par d'autres anti-TNF.
  - Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse).
  - Si vous prenez Yuflyma, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme rare et grave de lymphome a été observée chez des patients prenant Yuflyma. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine.
  - Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Yuflyma.
  - Des cas de cancer de la peau non mélanome ont été observés chez des patients prenant Yuflyma.
  - Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions pré-existantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Des cas de cancers autres que des lymphomes ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF. Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF est adapté pour vous.

#### Maladie auto-immune

- Dans de rares cas, le traitement par Yuflyma peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant inexpliqué, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

#### **Enfants et adolescents**

- Vaccinations : si possible, les enfants doivent être à jour dans leurs vaccinations avant d'utiliser Yuflyma.

#### **Autres médicaments et Yuflyma**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous ne devez pas prendre Yuflyma en association avec des médicaments contenant les substances actives suivantes en raison du risque accru d'infection grave :

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma peut être pris en association avec :

- le méthotrexate
- certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (par exemple, sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or)
- des corticoïdes ou des médicaments contre la douleur y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

## Grossesse et allaitement

- Vous devez envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement par Yuflyma.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Yuflyma doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu Yuflyma pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu Yuflyma pendant la grossesse
- Yuflyma peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si vous recevez Yuflyma pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection.
- Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez eu Yuflyma 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

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

## YUFLYMA contient du sodium

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

## 3. Comment utiliser Yuflyma

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien, en cas de doute.

Les doses recommandées d'Yuflyma pour chacune des indications approuvées sont présentées dans le tableau ci-dessous. Votre médecin pourra prescrire un autre dosage d'Yuflyma si vous avez besoin d'une dose différente.

<b>Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante ou spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante.</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	40 mg toutes les deux semaines	Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Yuflyma. Si votre médecin décide que le méthotrexate est inapproprié, Yuflyma peut être donné seul.  Si vous avez une polyarthrite

		rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Yuflyma, votre médecin peut décider de vous prescrire Yuflyma 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.
--	--	---

<b>Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Enfants, adolescents et adultes 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</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Enfants, adolescents et adultes 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</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	Première dose de 80 mg (deux injections de 40 mg en une journée), suivies de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après la première dose.	Si vous avez une réponse insuffisante, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg chaque semaine ou 80 mg toutes les deux semaines.
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 une semaine sur deux.	Sans objet
Enfants et adolescents âgés 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 une semaine sur deux.	Sans objet

<b>Hidradénite suppurée</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	Première dose de 160 mg	Il est recommandé de laver

	(quatre injections de 40 mg le même jour ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie d'une dose de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour) deux semaines après. Après deux semaines supplémentaires, le traitement doit être poursuivi à raison d'une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines, suivant la prescription de votre médecin.	quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.
Adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg et plus	Une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de 2 injections de 40 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine suivante.	Si vous présentez une réponse insuffisante à Yuflyma 40 mg toutes les deux semaines, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines. Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

<b>Maladie de Crohn</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Enfants, adolescents et adultes à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus	<p>Première dose de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.</p> <p>S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une première dose de 160 mg (quatre injections de 40 mg le même jour ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour).</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux</p>	Votre médecin 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 pesant moins de 40 kg	<p>Première dose de 40 mg, suivie de 20 mg deux semaines plus tard.</p> <p>S'il est nécessaire d'obtenir une</p>	Votre médecin pourra augmenter la dose à 20 mg toutes les semaines.

	<p>réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une première dose de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour), suivie deux semaines plus tard de 40 mg.</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.</p>	
--	--	--

<b>Rectocolite hémorragique</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	<p>Première dose de 160 mg (quatre injections de 40 mg le même jour ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour).</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.</p>	<p>Votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.</p>
Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg	<p>Première dose de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour), suivie de 40 mg (une injection de 40 mg) deux semaines après.</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.</p>	<p>Vous devez poursuivre votre traitement par Yuflyma à la dose habituelle, même après avoir atteint l'âge de 18 ans.</p>
Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus	<p>Première dose de 160 mg (quatre injections de 40 mg le même jour ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour) deux semaines après.</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.</p>	<p>Vous devez poursuivre votre traitement par Yuflyma à la dose habituelle, même après avoir atteint l'âge de 18 ans.</p>

<b>Uvéite non infectieuse</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	<p>Première dose de 80 mg (deux injections de 40 mg le même jour), suivie de 40 mg administré une semaine sur deux en commençant une semaine après la première dose.</p>	<p>L'administration de corticoïdes ou d'autres immunomodulateurs peut être poursuivie au cours du traitement par Yuflyma. Yuflyma peut aussi être administré seul.</p>
Enfants et adolescents à partir	20 mg toutes les deux semaines	<p>Votre médecin peut prescrire</p>

de 2 ans pesant moins de 30 kg		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. Yuflyma est recommandé en association au méthotrexate.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans pesant au moins 30 kg	40 mg toutes les deux semaines	Votre médecin peut 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. Yuflyma est recommandé en association au méthotrexate.

### **Mode et voie d'administration**

Yuflyma est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

**Des instructions détaillées sur comment s'injecter Yuflyma sont fournies à la rubrique 7 « Instructions d'utilisation ».**

### **Si vous avez utilisé plus de Yuflyma que vous n'auriez dû**

Si vous avez injecté, accidentellement, Yuflyma plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin ou pharmacien et dites-lui que vous en avez pris plus. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

### **Si vous oubliez d'utiliser Yuflyma**

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Yuflyma 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 Yuflyma**

La décision d'arrêter d'utiliser Yuflyma doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir si vous arrêtez d'utiliser Yuflyma.

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 peu importants. Cependant certains peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir au moins encore 4 mois après la dernière injection de Yuflyma.

**Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants**

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réactions allergiques
- gonflement de la face, des mains, des pieds
- gêne respiratoire, gêne en avalant
- essoufflement au cours de l'activité physique ou en position allongée ou gonflement des pieds

**Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants**

- signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- toux
- fourmillements
- engourdissement
- vision double
- faiblesse des bras ou des jambes
- « bouton » ou plaie ouverte qui ne cicatrise pas
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec Yuflyma.

**Très fréquents** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaisons)
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie)
- maux de tête
- douleur abdominale
- nausées et vomissements
- rash
- douleur musculo-squelettique

**Fréquents** (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
- infection urinaires
- infections fongiques
- infections articulaires
- tumeurs bénignes
- cancer de la peau
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière)
- déshydratation
- troubles de l'humeur (y compris dépression)
- anxiété

- sommeil difficile
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement
- migraine
- compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes)
- troubles de la vision
- inflammation oculaire
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux
- vertiges (sensation d'étourdissement ou de tête qui tourne)
- sensation de battements de cœur rapides
- hypertension
- bouffées de chaleur
- hématomes (accumulation de sang en dehors des vaisseaux sanguins)
- toux
- asthme
- souffle court
- saignement gastro-intestinal
- dyspepsie (indigestion, ballonnements, brûlures gastrique)
- reflux acide
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sècheresse oculaire et de la bouche)
- démangeaisons
- éruptions cutanées avec démangeaisons
- ecchymose
- 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 (gonflement)
- fièvre
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes
- mauvaise cicatrisation

**Peu fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée)
- infections neurologiques (y compris méningite virale)
- infections oculaires
- infections bactériennes
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin)
- cancer
- cancer affectant le système lymphatique
- mélanome
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent comme une sarcoïdose)

- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins)
- tremblements (frissons)
- neuropathie (maladie des nerfs)
- accident vasculaire cérébral
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que palpitations
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un œdème des chevilles
- crise cardiaque
- poche dans la paroi d'une grosse artère, inflammation et caillot dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation)
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon)
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale)
- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos
- difficulté à avaler
- œdème du visage (gonflement du visage)
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire
- stéatose du foie
- sueurs nocturnes
- cicatrice
- faiblesse musculaire anormale
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes)
- sommeil interrompu
- impuissance
- inflammations

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse)
- réactions allergiques sévères avec choc
- sclérose en plaques
- troubles neurologiques tels qu'inflammation du nerf oculaire et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps
- arrêt de la fonction de pompage du cœur
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons)
- perforation intestinale (trou dans l'intestin)
- hépatite
- réactivation du virus de l'hépatite B
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps)
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau)
- syndrome de Stevens-Johnson (les symptômes précoces incluent malaise, fièvre, maux de tête et rash)
- œdème du visage (gonflement du visage) avec réactions allergiques
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau)
- syndrome type lupus
- angioedème (gonflement localisé de la peau)
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec 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 Yuflyma ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examens sanguins. Ils incluent :

**Très fréquents** (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

**Fréquents** (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 faibles de potassium dans le sang

**Peu fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- taux élevée 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 Yuflyma**

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 et l'emballage 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 de Yuflyma peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant une durée maximale de 30 jours, en le protégeant de la lumière. Après avoir été retirée du réfrigérateur pour être conservée à température ambiante, le stylo **doit être utilisée dans les 31 jours ou jetée**, même s'il est remise au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle le stylo 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 Yuflyma**

La substance active est l'adalimumab.

Les autres composants sont : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, glycine, polysorbate 80, et eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente Yuflyma en stylo prérempli et contenu de l'emballage extérieur**

Yuflyma 40 mg solution injectable dans un stylo prérempli est présenté sous forme de solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,4 ml de solution.

Le stylo prérempli de Yuflyma est un système d'injection à aiguille jetable et à usage unique avec des fonctions automatisées. Une fenêtre se trouve de chaque côté du stylo grâce à laquelle vous pouvez voir la solution de Yuflyma à l'intérieur du stylo.

Le stylo prérempli de Yuflyma est disponible en boîtes contenant 1, 2, 4 et 6 stylos préremplis. La boîte de 1 stylo prérempli est fournie avec 2 tampons d'alcool (1 de secours). Pour les boîtes de 2, 4 et 6 stylos préremplis, chaque stylo prérempli est fourni avec 1 tampon d'alcool.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Yuflyma est disponible en seringue préremplie et/ou en stylo prérempli.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
1062 Budapest  
Hongrie

### **Fabricant**

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7  
City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60  
Irlande

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Allemagne

Nuvisan France SARL  
2400, Route des Colles,  
06410, Biot,  
France

Midas Pharma GmbH  
Rheinstr. 49,  
55218 Ingelheim,  
Allemagne

KYMOS S.L.  
Ronda Can Fatjó, 7B.  
08290 Cerdanyola del Vallès,  
Barcelona,  
Espagne

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**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418

#### **България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 231 0493

#### **Česká republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

#### **Danmark**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tlf: +36 1 231 0493

#### **Deutschland**

#### **Lietuva**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418

#### **Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

#### **Malta**

Mint Health Ltd.  
Tel: +356 2093 9800

#### **Nederland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**España**

Kern Pharma, S.L.  
Tel: +34 93 700 2525

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

**France**

Celltrion Healthcare France SAS  
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Sími: +36 1 231 0493

**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  
Tel: +39 0247927040

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tāl.: +36 1 231 0493

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 888 7300

**Norge**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tlf: +36 1 231 0493

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 1 97 99 860

**Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Portugal**

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,  
Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 214 200 290

**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Puh/Tel: +36 1 231 0493

**Sverige**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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

**7. Instructions d'utilisation**

- Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Yuflyma en sous-cutané, avec le stylo prérempli. Tout d'abord, veuillez lire attentivement toutes les instructions et les suivre étape par étape.
- Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous indiquera comment effectuer vous-même l'injection.
- **Ne faites pas** l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection.
- Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, par exemple un membre de votre famille ou un ami.
- Chaque stylo prérempli est utilisé pour une seule injection.

## Stylo prérempli de Yuflyma

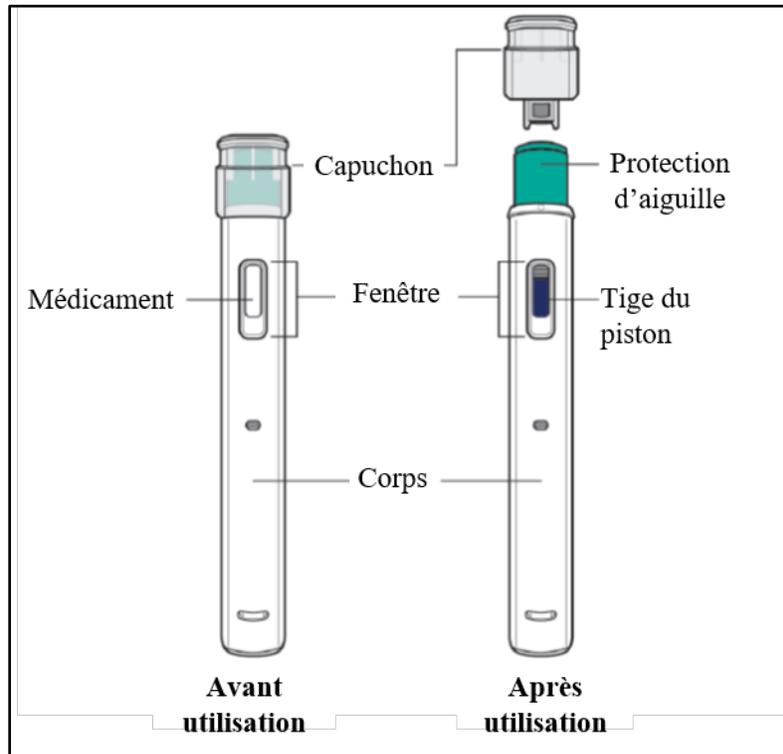


Figure A

### N'utilisez pas le stylo prérempli si :

- il est fissuré ou endommagé.
- la date de péremption est dépassée.
- il est tombé sur une surface dure.

**Ne retirez pas le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le produit. Tenir Yuflyma hors de la vue et de la portée des enfants.**

### 1. Rassemblez le matériel pour l'injection

- Préparez une surface plane, et propre comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.
- Retirez le stylo prérempli de la boîte conservée dans votre réfrigérateur.
- Assurez-vous que vous avez le matériel suivant :
  - Stylo prérempli
  - 1 tampon d'alcool

#### Non inclus dans l'emballage :

- Boule de coton ou compresse
- Pansement adhésif
- Conteneur pour objets tranchants

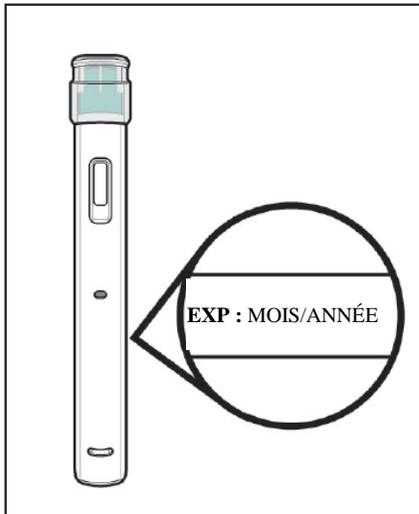


Figure B

## 2. Inspectez le Stylo prérempli

- a. Assurez-vous que vous avez le bon médicament (Yuflyma) et posologie.
- b. Observez le stylo prérempli et assurez-vous qu'il n'est pas fissuré ou endommagé.
- c. Vérifiez la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo prérempli.

**N'utilisez pas le stylo prérempli si :**

- il est fissuré ou endommagé.
- la date de péremption est dépassée.
- il est tombé sur une surface dure.

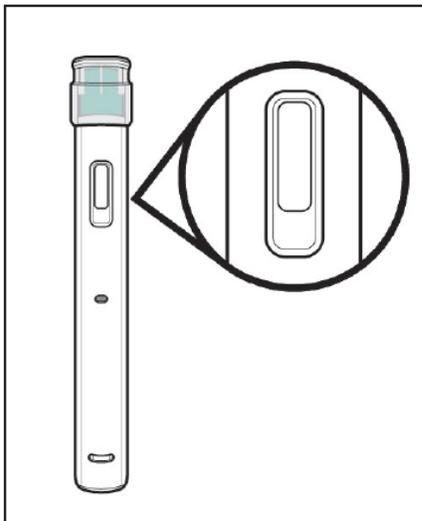


Figure C

## 3. Inspectez le médicament

- a. Regardez dans la fenêtre et assurez-vous que le liquide est limpide, incolore à brun pâle, et sans particules.
  - **Ne pas** utiliser le stylo prérempli si le liquide est décoloré (jaune ou brun foncé), trouble ou avec des particules.
  - Vous pourriez voir des bulles d'air dans le liquide. C'est normal.

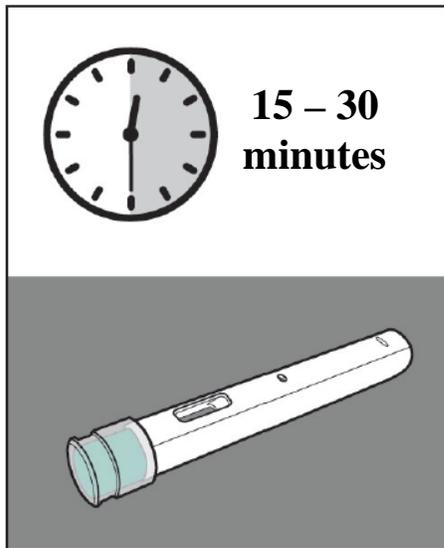


Figure D

4. **Attendez 15 à 30 minutes**

- a. Laissez le stylo prérempli à température ambiante pendant 15 à 30 minutes afin de lui permettre de se réchauffer.
- **Ne pas** réchauffer le stylo prérempli en utilisant des sources de chaleur comme de l'eau chaude ou un micro-ondes.

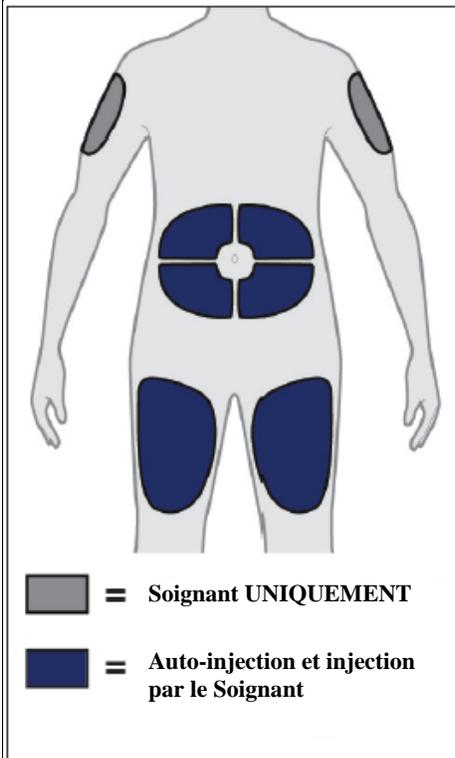


Figure E

5. **Choisissez un site d'injection approprié**

- a. Vous pouvez injecter dans :
  - le devant de vos cuisses.
  - votre abdomen sauf sur les 5 cm (2 pouces) autour du nombril (ombilic).
  - la zone extérieure du haut du bras (**UNIQUEMENT** si vous êtes un aidant)
- **Ne pas** injecter dans la peau située dans les 5 cm (2 pouces) autour de votre nombril (ombilic), ou si la peau est rouge, dure, sensible, lésée, contusionnée, ou présente des cicatrices.
- Si vous êtes atteint de psoriasis, ne pas injecter directement dans une zone surélevée, épaissie, rouge ou squameuse ou dans des lésions sur votre peau.
- **N'injectez pas** le médicament à travers vos vêtements.
- b. Alternez le site d'injection à chaque nouvelle administration d'une injection. Chaque nouveau site d'injection doit être à une distance d'au moins 3 cm (1,2 pouces) du site d'injection précédemment utilisé.



Figure F

**6. Lavez-vous les mains.**

- a. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et séchez-les soigneusement.

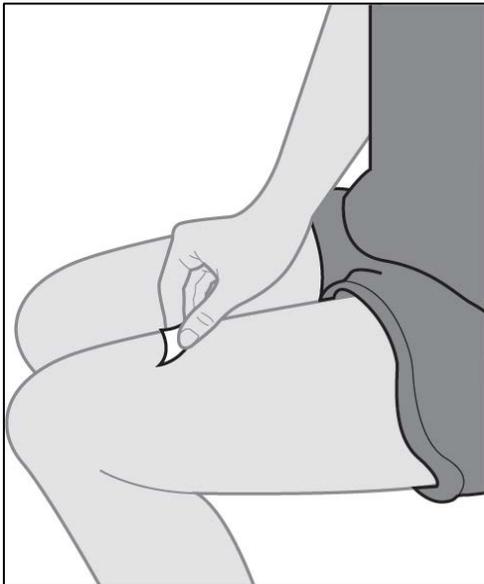


Figure G

**7. Nettoyez le site d'injection**

- a. Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool en appliquant un mouvement circulaire
  - b. Laissez sécher la peau avant l'injection.
- **Ne soufflez pas** sur le site d'injection et ne le touchez plus avant d'administrer l'injection.

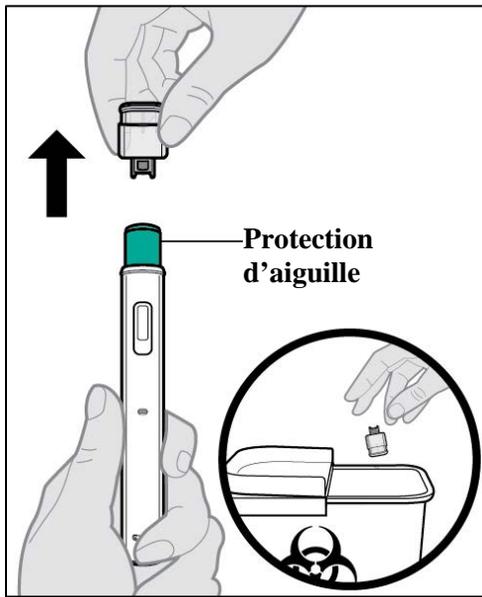


Figure H

## 8. Retirez le capuchon

- a. Tenez d'une main le stylo prérempli par le corps de l'injecteur avec le capuchon dessus. Retirez doucement le capuchon en tirant directement avec l'autre main.
  - **Ne retirez pas** le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le produit.
  - **Ne pas** toucher l'aiguille ou la protection d'aiguille. Cela peut entraîner une blessure par piqûre d'aiguille.
  - **Ne remplacez pas** le bouchon sur le stylo prérempli. Jetez le capuchon immédiatement dans le conteneur pour objets tranchants.

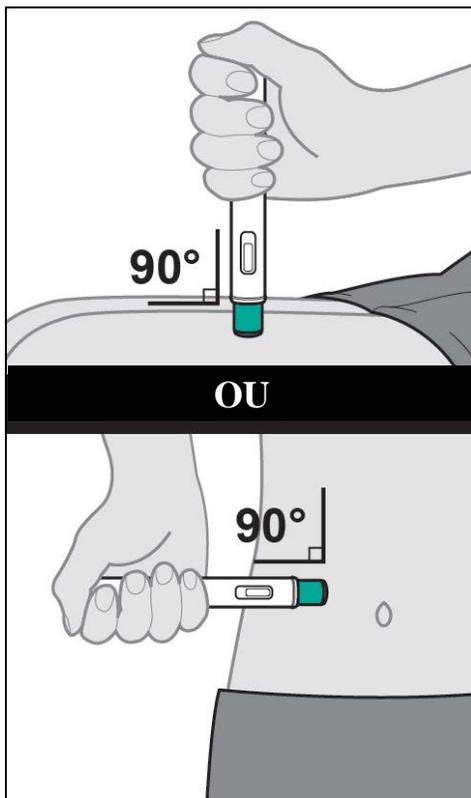


Figure I

## 9. Placez le stylo prérempli sur le site d'injection.

- a. Tenez le stylo prérempli de sorte que vous puissiez voir la fenêtre.
- b. Sans pincer ni étirer la peau, placez le stylo prérempli sur le site d'injection selon un angle de 90 degrés.

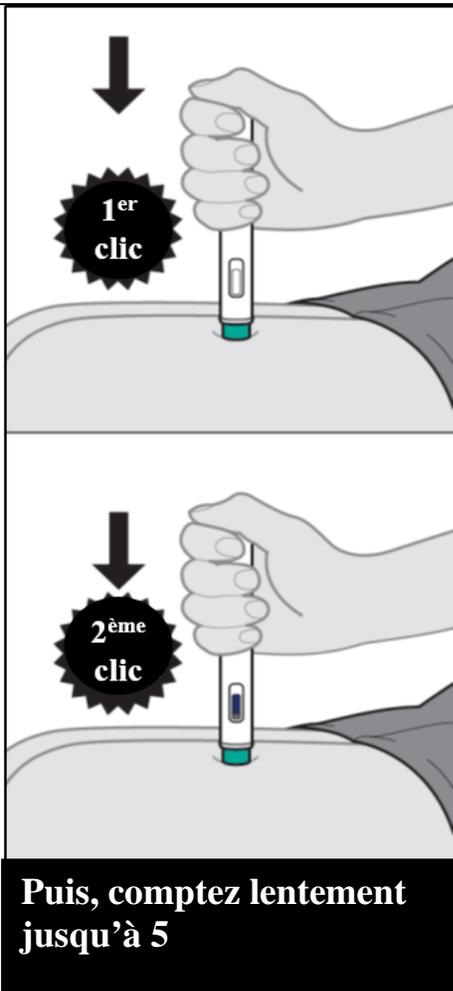


Figure J

## 10. Administrez l'injection

- a. Appuyez le stylo prérempli fermement contre la peau. Lorsque l'injection commence vous entendrez un premier « clic » sonore et la tige bleue du piston commencera à remplir la fenêtre.
  - b. Continuez de maintenir le stylo prérempli fermement contre la peau et écoutez le deuxième « clic » sonore.
  - c. Après avoir entendu le 2<sup>ème</sup> « clic » sonore continuez à tenir le stylo prérempli fermement contre la peau et comptez lentement jusqu'à 5 pour vous assurer que vous injectez la dose complète.
- **Ne pas** changer la position du stylo prérempli une fois que l'injection a commencé.

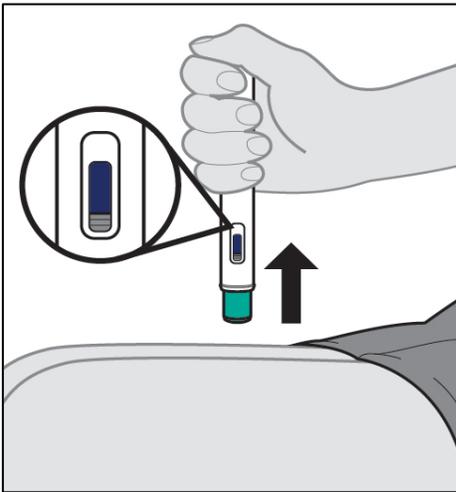


Figure K

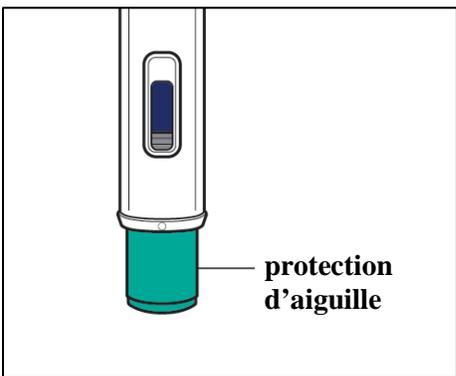


Figure L

### 11. Retirez le Stylo prérempli du site d'injection et soignez le site d'injection

- a. Observez le stylo prérempli et assurez-vous que la tige bleue du piston avec le bouchon gris remplissent entièrement la fenêtre.
- b. Retirez le stylo prérempli de votre peau.
  - Après avoir retiré le stylo prérempli du site d'injection, l'aiguille sera automatiquement recouverte. **Ne pas** remettre le capuchon sur le stylo.
  - Si la fenêtre n'est pas devenue entièrement bleue ou si le médicament continue d'être injecté, cela signifie que vous n'avez pas reçu une dose complète. Appelez immédiatement votre professionnel de santé.
- c. Soignez le site d'injection en appuyant délicatement, sans frotter, une boule de coton ou une gaze sur le site et en appliquant un pansement, si nécessaire. Un saignement peut survenir.
  - **Ne pas** réutiliser le stylo prérempli.
  - **Ne frottez pas** le site d'injection.

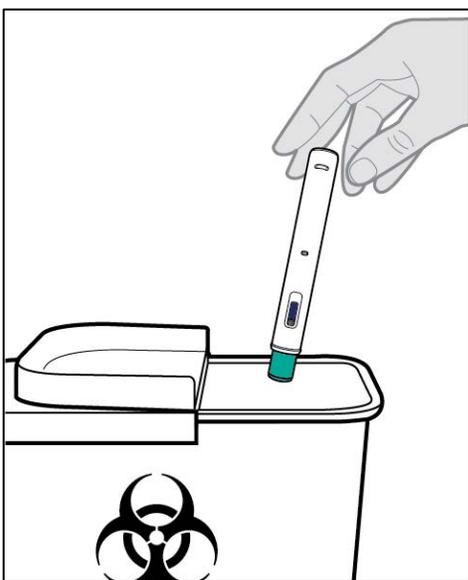


Figure M

### 12. Éliminez le stylo prérempli

- a. Jetez le stylo prérempli dans un conteneur spécial pour objets tranchants comme indiqué par votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- b. Le tampon d'alcool et l'emballage peuvent être placés dans vos ordures ménagères.
  - Conservez toujours le stylo prérempli et le conteneur pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

## Notice : Information du patient

### Yuflyma 80 mg, solution injectable en seringue préremplie adalimumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une **Carte de Surveillance** qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant de commencer votre traitement avec Yuflyma et pendant le traitement. Conservez cette **Carte de Surveillance** avec vous pendant votre traitement et pendant 4 mois après votre dernière injection de Yuflyma.
- 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 que Yuflyma et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Yuflyma
3. Comment utiliser Yuflyma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Yuflyma
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

#### 1. Qu'est-ce que Yuflyma et dans quels cas est-il utilisé

Yuflyma contient la substance active adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (défense) de votre organisme.

Yuflyma est indiqué dans le traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- la polyarthrite rhumatoïde
- le psoriasis en plaques
- l'hidradénite suppurée
- la maladie de Crohn
- la rectocolite hémorragique
- l'uvéïte non infectieuse

La substance active dans Yuflyma, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se fixent à une cible spécifique dans l'organisme.

La cible de l'adalimumab est une 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 fixant au TNF $\alpha$ , Yuflyma diminue le processus

inflammatoire de ces maladies.

### **Polyarthrite rhumatoïde**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Yuflyma est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère chez l'adulte. On pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Yuflyma.

Yuflyma peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Yuflyma peut ralentir les atteintes des articulations causées par la maladie inflammatoire et peut aider à bouger plus facilement.

Votre médecin décidera si Yuflyma doit être utilisé en association avec le méthotrexate ou seul.

### **Psoriasis en plaques**

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux.

Yuflyma est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez l'adulte.

### **Hidradénite suppurée**

L'hidradénite suppurée (également appelée acné inversée ou maladie de Verneuil) est une maladie inflammatoire chronique de la peau souvent douloureuse. Les symptômes peuvent inclure des nodules sensibles (bosses) et des abcès (furuncles) avec éventuellement écoulement de pus. Elle touche le plus souvent des zones spécifiques de la peau, telles que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aîne et les fesses. Des cicatrices en relief peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- l'hidradénite suppurée modérée à sévère chez l'adulte et
- l'hidradénite suppurée modérée à sévère chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Yuflyma peut réduire le nombre de nodules et d'abcès dus à la maladie, et la douleur souvent associée à la maladie. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

### **Maladie de Crohn**

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tractus digestif.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- la maladie de Crohn modérée à sévère chez l'adulte et
- la maladie de Crohn modérée à sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans.

On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez

bonne, on vous prescrira Yuflyma.

### **Rectocolite hémorragique**

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'adulte et
- la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 à 17 ans.

On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

### **Uvéite non infectieuse**

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- les adultes atteints d'uvéite non infectieuse présentant une inflammation de la partie arrière de l'œil
- les enfants à partir de 2 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Yuflyma agit en réduisant cette inflammation.

On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Yuflyma**

### **Ne prenez jamais Yuflyma :**

- Si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une tuberculose active ou d'autres infections sévères, (voir « Avertissements et précautions »). Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu 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 Yuflyma.

### 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 de Yuflyma 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 Yuflyma. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Yuflyma. 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
  - infection grave du sang (septicémie)

Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes dentaires. Votre médecin vous dira d'arrêter votre traitement par Yuflyma pendant un certain temps.

- Informez votre médecin si vous vivez ou voyagez dans des régions où les infections fongiques (par exemple, histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose) sont très fréquentes.
- Informez votre médecin si vous avez eu des infections récidivantes ou d'autres problèmes de santé qui augmentent le risque d'infection.
- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Yuflyma. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traité par Yuflyma. 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.

### Tuberculose

- 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. Si vous avez une tuberculose active, ne pas utiliser Yuflyma.
  - Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Yuflyma, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter le traitement. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et les examens de dépistage appropriés (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur votre **Carte de Surveillance**.
  - Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez reçu un traitement pour la prévention de la tuberculose.
  - Si des symptômes de tuberculose (par exemple, toux persistante, perte de poids, manque d'énergie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

### Hépatite B

- Informez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez avoir un risque d'attraper le VHB.
  - Votre médecin doit vous faire réaliser un test de dépistage du VHB. Chez les personnes qui sont porteurs du VHB, Yuflyma peut entraîner une nouvelle activation du virus.
  - Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.

#### Chirurgie ou intervention dentaire

- Si vous devez avoir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Yuflyma. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Yuflyma.

#### Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une maladie démyélinisante (une maladie qui affecte la gaine entourant les nerfs, telle que la sclérose en plaques), votre médecin évaluera si vous devez recevoir Yuflyma ou continuer de recevoir Yuflyma. 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.

#### Vaccinations

- Certains vaccins peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Yuflyma.
  - Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination.
  - Chez les enfants, il est recommandé si possible, qu'ils aient reçu toutes les vaccinations prévues pour leur âge avant le début du traitement par Yuflyma.
  - Si vous avez reçu Yuflyma alors que vous étiez enceinte, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ cinq mois après la dernière dose de Yuflyma reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de votre bébé et aux autres professionnels de santé que vous avez eu Yuflyma pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

#### Troubles cardiaques

- Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et êtes traité par Yuflyma, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de l'insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin déterminera si vous pouvez recevoir Yuflyma.

#### Fièvre, hématomes, saignements, aspect pâleur

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement. Si vous présentez une fièvre qui ne part pas, si vous présentez de légers hématomes ou saignez très facilement, ou si vous êtes très pâle, contactez tout de suite votre médecin.

## Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de cancers chez des enfants et des adultes traités par Yuflyma ou par d'autres anti-TNF.
  - Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse).
  - Si vous prenez Yuflyma, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme rare et grave de lymphome a été observée chez des patients prenant Yuflyma. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine.
  - Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Yuflyma.
  - Des cas de cancer de la peau non mélanome ont été observés chez des patients prenant Yuflyma.
  - Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions pré-existantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Des cas de cancers autres que des lymphomes ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF. Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF est adapté pour vous.

## Maladie auto-immune

- Dans de rares cas, le traitement par Yuflyma peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant inexpliqué, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

## **Enfants et adolescents**

- Vaccinations : si possible, les enfants doivent être à jour dans leurs vaccinations avant d'utiliser Yuflyma.

## **Autres médicaments et Yuflyma**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous ne devez pas prendre Yuflyma en association avec des médicaments contenant les substances actives suivantes en raison du risque accru d'infection grave :

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma peut être pris en association avec :

- le méthotrexate
- certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (par exemple, sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or)
- des corticoïdes ou des médicaments contre la douleur y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

### Grossesse et allaitement

- Vous devez envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement par Yuflyma.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Yuflyma doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu Yuflyma pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu Yuflyma pendant la grossesse
- Yuflyma peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si vous recevez Yuflyma pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection.
- Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez eu Yuflyma 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

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

### YUFLYMA contient du sodium

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

## 3. Comment utiliser Yuflyma

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien, en cas de doute.

Les doses recommandées d'Yuflyma pour chacune des indications approuvées sont présentées dans le tableau ci-dessous. Votre médecin pourra prescrire un autre dosage d'Yuflyma si vous avez besoin d'une dose différente.

<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	40 mg toutes les deux semaines	Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Yuflyma. Si votre médecin décide que le méthotrexate est inapproprié, Yuflyma peut être donné seul.  Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de

		méthotrexate avec votre traitement par Yuflyma, votre médecin peut décider de vous prescrire Yuflyma 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.
--	--	---

<b>Psoriasis en plaques</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	Première dose de 80 mg (1 injection de 80 mg en une journée), suivies de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après la première dose.	Si vous avez une réponse insuffisante, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg chaque semaine ou 80 mg toutes les deux semaines.

<b>Hidradénite suppurée</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	Première dose de 160 mg (2 injections de 80 mg le même jour ou 1 injection de 80 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie d'une dose de 80 mg (1 injection de 80 mg le même jour) deux semaines après. Après deux semaines supplémentaires, le traitement doit être poursuivi à raison d'une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines, suivant la prescription de votre médecin.	Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.
Adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg et plus	Une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de 1 injection de 80 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine suivante.	Si vous présentez une réponse insuffisante à Yuflyma 40 mg toutes les deux semaines, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines. Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

<b>Maladie de Crohn</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Enfants, adolescents et adultes à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus	Première dose de 80 mg (1 injections de 80 mg le même jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.  S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin	Votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

	<p>pourra vous prescrire une première dose de 160 mg (2 injections de 80 mg le même jour ou 1 injection de 80 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (1 injection de 80 mg le même jour).</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux</p>	
<p>Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans pesant moins de 40 kg</p>	<p>Première dose de 40 mg, suivie de 20 mg deux semaines plus tard.</p> <p>S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une première dose de 80 mg (une injection de 80 mg), suivie deux semaines plus tard de 40 mg.</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.</p>	<p>Votre médecin pourra augmenter la dose à 20 mg toutes les semaines.</p>

<b>Rectocolite hémorragique</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
<p>Adultes</p>	<p>Première dose de 160 mg (2 injections de 80 mg le même jour ou 1 injection de 80 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (1 injection de 80 mg le même jour).</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.</p>	<p>Votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.</p>
<p>Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg</p>	<p>Première dose de 80 mg (1 injection de 80 mg le même jour), suivie de 40 mg (une injection de 40 mg) deux semaines après.</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.</p>	<p>Vous devez poursuivre votre traitement par Yuflyma à la dose habituelle, même après avoir atteint l'âge de 18 ans.</p>
<p>Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus</p>	<p>Première dose de 160 mg (2 injections de 80 mg le même jour ou 1 injection de 80 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (1 injection de 80 mg le même jour) deux semaines après.</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de</p>	<p>Vous devez poursuivre votre traitement par Yuflyma à la dose habituelle, même après avoir atteint l'âge de 18 ans.</p>

	80 mg une semaine sur deux.	
--	-----------------------------	--

<b>Uvéite non infectieuse</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	Première dose de 80 mg (1 injection de 80 mg le même jour), suivie de 40 mg administré une semaine sur deux en commençant une semaine après la première dose.	L'administration de corticoïdes ou d'autres immunomodulateurs peut être poursuivie au cours du traitement par Yuflyma. Yuflyma peut aussi être administré seul.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans pesant moins de 30 kg	20 mg toutes les deux semaines	Votre médecin peut 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. Yuflyma est recommandé en association au méthotrexate.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans pesant au moins 30 kg	40 mg toutes les deux semaines	Votre médecin peut 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. Yuflyma est recommandé en association au méthotrexate.

### **Mode et voie d'administration**

Yuflyma est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

**Des instructions détaillées sur comment s'injecter Yuflyma sont fournies à la rubrique 7 « Instructions d'utilisation ».**

### **Si vous avez utilisé plus de Yuflyma que vous n'auriez dû**

Si vous avez injecté, accidentellement, Yuflyma plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin ou pharmacien et dites-lui que vous en avez pris plus. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

### **Si vous oubliez d'utiliser Yuflyma**

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Yuflyma dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'avez pas oublié une dose.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Yuflyma**

La décision d'arrêter d'utiliser Yuflyma doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir si vous arrêtez d'utiliser Yuflyma.

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 peu importants. Cependant certains peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir au moins encore 4 mois après la dernière injection de Yuflyma.

#### **Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants**

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réactions allergiques
- gonflement de la face, des mains, des pieds
- gêne respiratoire, gêne en avalant
- essoufflement au cours de l'activité physique ou en position allongée ou gonflement des pieds

#### **Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants**

- signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- toux
- fourmillements
- engourdissement
- vision double
- faiblesse des bras ou des jambes
- « bouton » ou plaie ouverte qui ne cicatrise pas
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec Yuflyma.

#### **Très fréquents** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaisons)
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie)
- maux de tête
- douleur abdominale
- nausées et vomissements
- rash
- douleur musculo-squelettique

#### **Fréquents** (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

- infection urinaires
- infections fongiques
- infections articulaires
- tumeurs bénignes
- cancer de la peau
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière)
- déshydratation
- troubles de l'humeur (y compris dépression)
- anxiété
- sommeil difficile
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement
- migraine
- compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes)
- troubles de la vision
- inflammation oculaire
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux
- vertiges (sensation d'étourdissement ou de tête qui tourne)
- sensation de battements de cœur rapides
- hypertension
- bouffées de chaleur
- hématomes (accumulation de sang en dehors des vaisseaux sanguins)
- toux
- asthme
- souffle court
- saignement gastro-intestinal
- dyspepsie (indigestion, ballonnements, brûlures gastrique)
- reflux acide
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sècheresse oculaire et de la bouche)
- démangeaisons
- éruptions cutanées avec démangeaisons
- ecchymose
- 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 (gonflement)
- fièvre
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes
- mauvaise cicatrisation

**Peu fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée)

- infections neurologiques (y compris méningite virale)
- infections oculaires
- infections bactériennes
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin)
- cancer
- cancer affectant le système lymphatique
- mélanome
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent comme une sarcoïdose)
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins)
- tremblements (frissons)
- neuropathie (maladie des nerfs)
- accident vasculaire cérébral
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que palpitations
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un œdème des chevilles
- crise cardiaque
- poche dans la paroi d'une grosse artère, inflammation et caillot dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation)
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon)
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale)
- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos
- difficulté à avaler
- œdème du visage (gonflement du visage)
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire
- stéatose du foie
- sueurs nocturnes
- cicatrice
- faiblesse musculaire anormale
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes)
- sommeil interrompu
- impuissance
- inflammations

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse)
- réactions allergiques sévères avec choc
- sclérose en plaques
- troubles neurologiques tels qu'inflammation du nerf oculaire et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps
- arrêt de la fonction de pompage du cœur
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons)
- perforation intestinale (trou dans l'intestin)
- hépatite
- réactivation du virus de l'hépatite B
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps)

- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau)
- syndrome de Stevens-Johnson (les symptômes précoces incluent malaise, fièvre, maux de tête et rash)
- œdème du visage (gonflement du visage) avec réactions allergiques
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau)
- syndrome type lupus
- angioedème (gonflement localisé de la peau)
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec 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 Yuflyma ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examen sanguins. Ils incluent :

**Très fréquents** (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

**Fréquents** (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 faibles de potassium dans le sang

**Peu fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- taux élevée 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 Yuflyma

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 et l'emballage après EXP.

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

Conserver la seringue préremplie avec protège-aiguille dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), une seringue préremplie de Yuflyma avec protège-aiguille peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant une durée maximale de 31 jours, en la protégeant de la lumière. Après avoir été retirée du réfrigérateur pour être conservée à température ambiante, la seringue **doit être utilisée dans les 31 jours ou jetée**, même si elle est remise au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle la seringue a été retirée la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle elle doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Yuflyma

La substance active est l'adalimumab.

Les autres composants sont : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, glycine, polysorbate 80, et eau pour préparations injectables.

### Comment se présente Yuflyma en seringue préremplie avec protège-aiguille et contenu de l'emballage extérieur

Yuflyma 80 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protège-aiguille est présenté sous forme de solution stérile de 80 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

La seringue préremplie de Yuflyma est une seringue en verre contenant une solution d'adalimumab. La boîte de 1 seringue préremplie est fournie avec 2 tampons d'alcool (1 de secours).

La seringue préremplie de Yuflyma est une seringue en verre avec protège-aiguille, et contenant une solution d'adalimumab. La boîte de 1 seringue préremplie avec protège-aiguille est fournie avec 2 tampons d'alcool (1 de secours).

Yuflyma est disponible en seringue préremplie et/ou en stylo prérempli.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
1062 Budapest  
Hongrie

### **Fabricant**

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7  
City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60  
Irlande

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Allemagne

Nuvisan France SARL  
2400, Route des Colles,  
06410, Biot,  
France

Midas Pharma GmbH  
Rheinstr. 49,  
55218 Ingelheim,  
Allemagne

KYMOS S.L.  
Ronda Can Fatjó, 7B.  
08290 Cerdanyola del Vallès,  
Barcelona,  
Espagne

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**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418

#### **България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 231 0493

#### **Česká republika**

#### **Lietuva**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418

#### **Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Danmark**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tlf: +36 1 231 0493

**Deutschland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**España**

Kern Pharma, S.L.  
Tel: +34 93 700 2525

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

**France**

Celltrion Healthcare France SAS  
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Sími: +36 1 231 0493

**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  
Tel: +39 0247927040

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tāl.: +36 1 231 0493

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Malta**

Mint Health Ltd.  
Tel: +356 2093 9800

**Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 888 7300

**Norge**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tlf: +36 1 231 0493

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 1 97 99 860

**Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Portugal**

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,  
Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 214 200 290

**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Puh/Tel: +36 1 231 0493

**Sverige**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

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

## **7. Instructions d'utilisation**

- Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Yuflyma en sous-cutané, avec la seringue préremplie. Tout d'abord, veuillez lire attentivement toutes les instructions et les suivre étape par étape.
- Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous indiquera comment effectuer vous-même l'injection.
- **Ne faites pas** l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection.
- Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, par exemple un membre de votre famille ou un ami.
- Chaque seringue préremplie est utilisée pour une seule injection.

## Seringue préremplie de Yuflyma

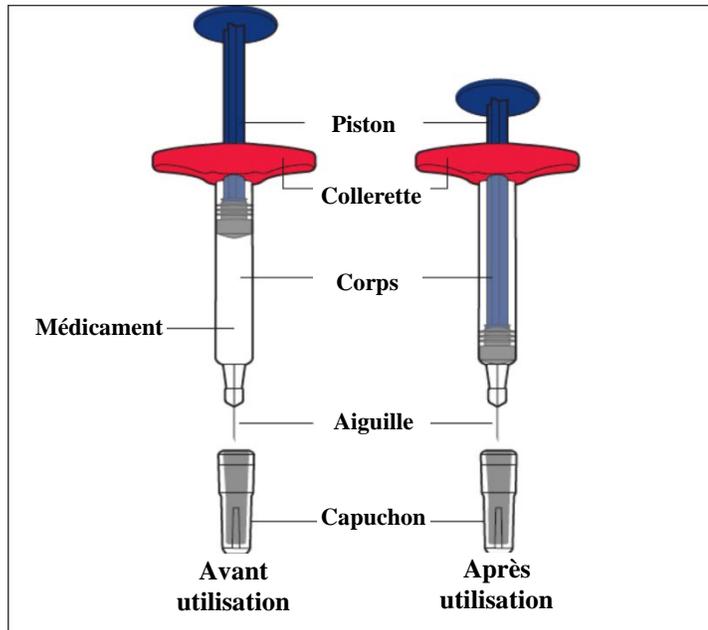


Figure A

### N'utilisez pas la seringue préremplie si :

- elle est fissurée ou endommagée.
- la date d'expiration est dépassée.
- est tombé sur une surface dure.

**Ne retirez le capuchon de l'aiguille que juste avant l'injection. Tenir Yuflyma hors de la vue et de la portée des enfants.**

### 1. Rassemblez le matériel pour l'injection

- a. Préparez une surface plane et propre comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.
- b. Retirez la seringue préremplie de la boîte conservée dans votre réfrigérateur.
  - Tenez le corps de la seringue préremplie lorsque vous la retirez de la boîte. **Ne pas** toucher le piston.
- c. Assurez-vous que vous avez le matériel suivant :

- Seringue préremplie
- Tampon d'alcool

#### **Non inclus dans l'emballage :**

- Boule de coton ou compresse
- Pansement adhésif
- Conteneur pour objets tranchants

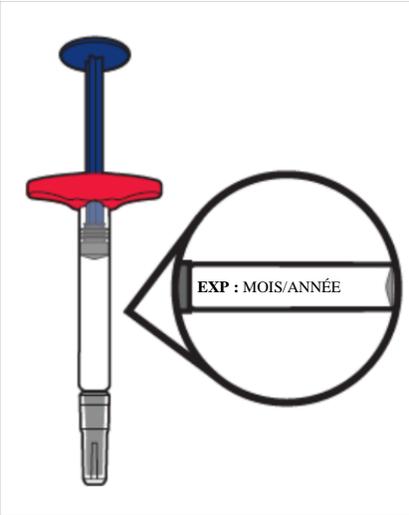


Figure B

## 2. Inspectez la seringue préremplie

- a. Assurez-vous que vous avez le bon médicament (Yuflyma) et la bonne posologie.
- b. Observez la seringue préremplie et assurez-vous qu'elle n'est pas fissurée ou endommagée.
- c. Vérifiez la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue préremplie.

N'utilisez pas la seringue préremplie si :

- elle est fissurée ou endommagée.
- la date d'expiration est dépassée.
- est tombé sur une surface dure.

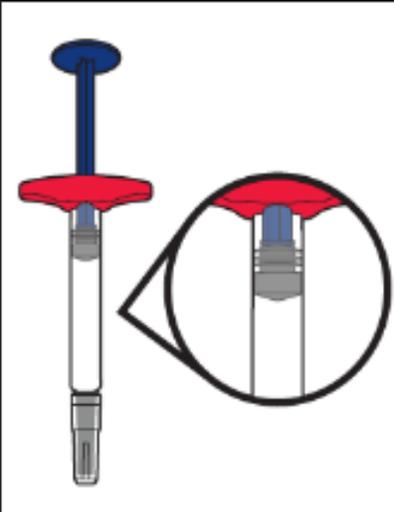


Figure C

## 3. Inspectez le médicament

- a. Observez le médicament et vérifiez que le liquide est limpide, incolore à brun pâle, et sans particules.

- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si le liquide est décoloré (jaune ou brun foncé), trouble ou avec des particules.
- Vous pourriez voir des bulles d'air dans le liquide. C'est normal.

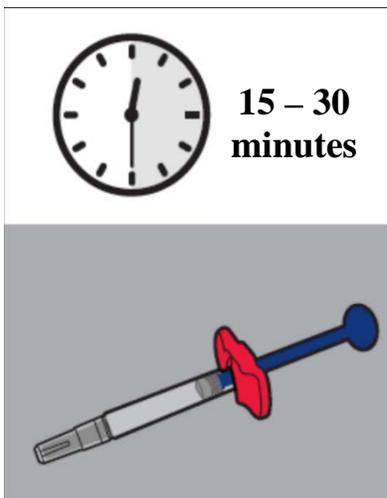


Figure D

## 4. Attendez 15 à 30 minutes

- a. Laissez la seringue préremplie à température ambiante pendant 15 à 30 minutes afin de lui permettre de se réchauffer.

- **Ne pas** réchauffer la seringue préremplie en utilisant des sources de chaleur comme de l'eau chaude ou un micro-ondes.

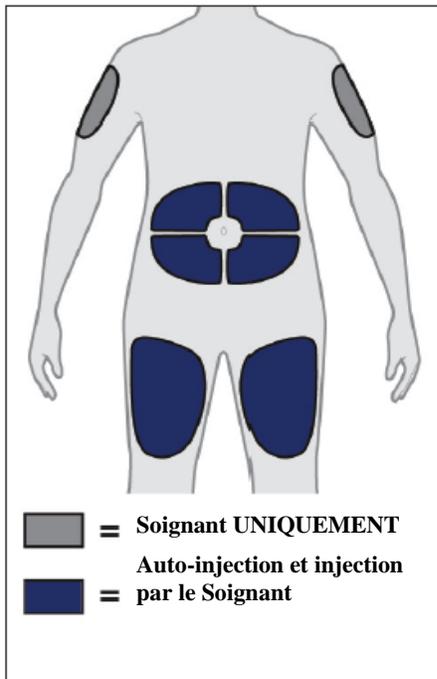


Figure E

## 5. Choisissez un site d'injection approprié

a. Vous pouvez injecter :

- sur le devant de vos cuisses ou
- votre ventre (abdomen) à au moins 5 cm (2 pouces) de votre nombril
- sur la zone extérieure du haut du bras (UNIQUEMENT si vous êtes un aidant).

- **Ne pas** injecter dans la peau située dans les 5 cm (2 pouces) autour de votre nombril, ou si la peau est rouge, dure, sensible, lésée, contusionnée, ou si elle présente des cicatrices.

- Si vous êtes atteint de psoriasis, **ne pas** injecter directement dans une zone surélevée épaissie, rouge ou squameuse ou dans des lésions sur votre peau.

- **N'injectez pas** le médicament à travers vos vêtements.

b. Alternez le site d'injection à chaque nouvelle administration d'une injection. Chaque nouveau site d'injection doit être à une distance d'au moins 3 cm (1,2 pouces) du site d'injection que vous avez précédemment utilisé.

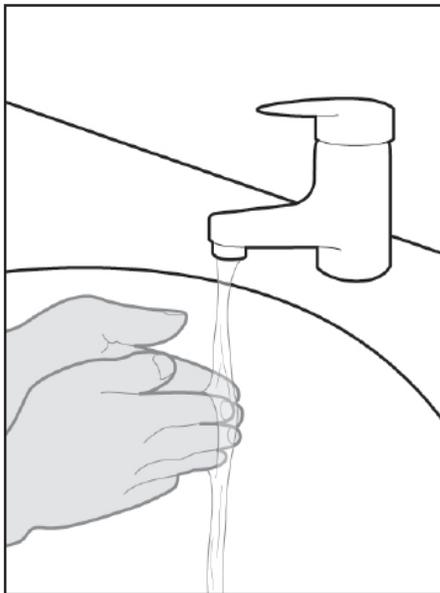


Figure F

## 6. Lavez-vous les mains.

a. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et séchez-les soigneusement.

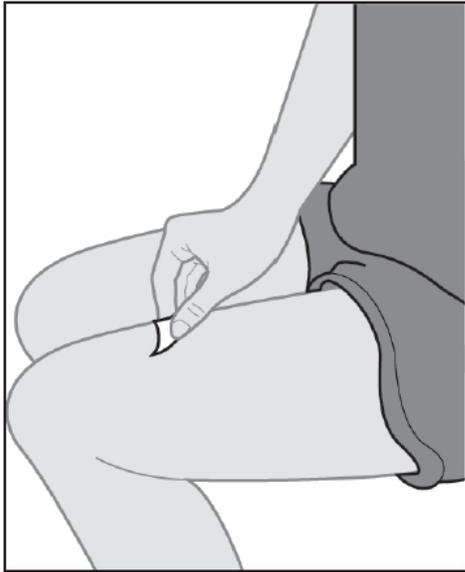


Figure G

## 7. Nettoyez le site d'injection

- a. Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool en appliquant un mouvement circulaire.
  - b. Laissez sécher la peau avant l'injection.
- **Ne soufflez pas** sur le site d'injection et ne le touchez plus avant d'administrer l'injection.

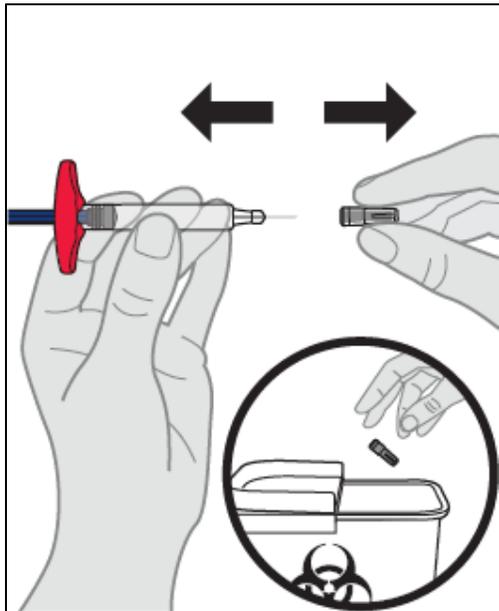


Figure H

## 8. Retirez le capuchon

- a. Retirez le capuchon en tenant le corps de la seringue préremplie d'une main. Retirez doucement le capuchon en tirant directement avec l'autre main.
- **Ne retirez pas** le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le produit.
  - **Ne touchez pas** l'aiguille. Cela peut entraîner une blessure par piqûre d'aiguille.
  - **Ne remplacez pas** le bouchon sur la seringue préremplie. Jetez le capuchon immédiatement dans le conteneur pour objets tranchants.

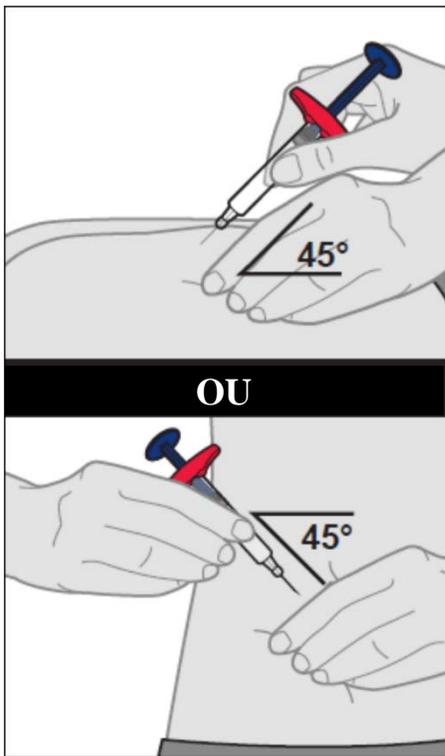


Figure I

## 9. Insérez la seringue préremplie dans le site d'injection

- a. D'une main, pincez doucement un pli de peau au site d'injection.
- b. En tenant le corps de la seringue préremplie, insérez l'aiguille complètement dans le pli de la peau en suivant un angle d'environ 45 degrés en appliquant un mouvement rapide « de fléchette ».

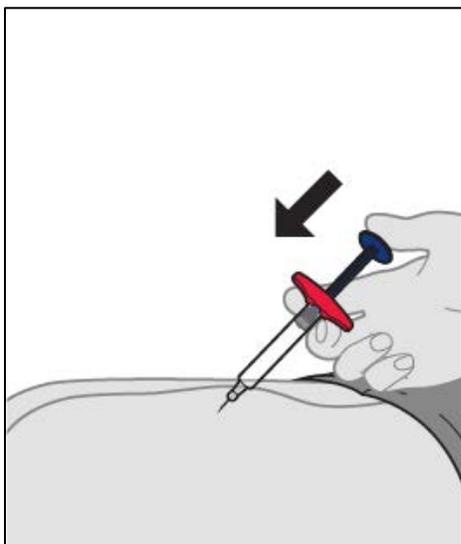


Figure J

## 10. Administrez l'injection

- a. Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau pincée.
  - b. Poussez lentement sur le piston vers le bas jusqu'à ce que tout le liquide soit injecté et que la seringue soit vide.
- **Ne pas** changer la position de la seringue préremplie une fois que l'injection a commencé.

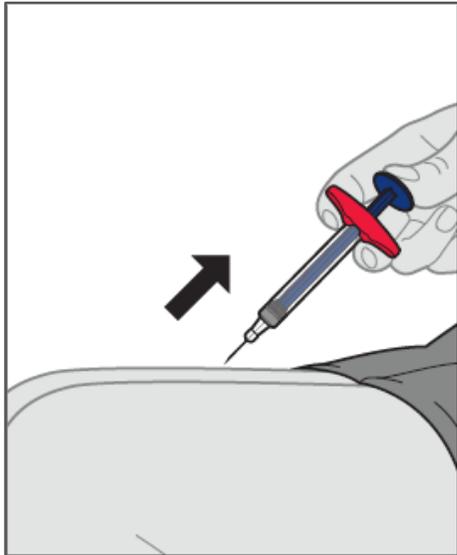


Figure K

**11. Retirez la seringue préremplie du site d'injection et soignez le site d'injection**

- a. Lorsque la seringue préremplie est vide, retirez la seringue préremplie de votre peau en suivant le même angle que pour l'insertion.
- b. Soignez le site d'injection en appuyant délicatement, sans frotter, une boule de coton ou une gaze sur le site et en appliquant un pansement adhésif, si nécessaire. Un saignement peut survenir.

- **Ne pas réutiliser** la seringue préremplie.
- **Ne pas** toucher ou remettre le capuchon sur l'aiguille.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.

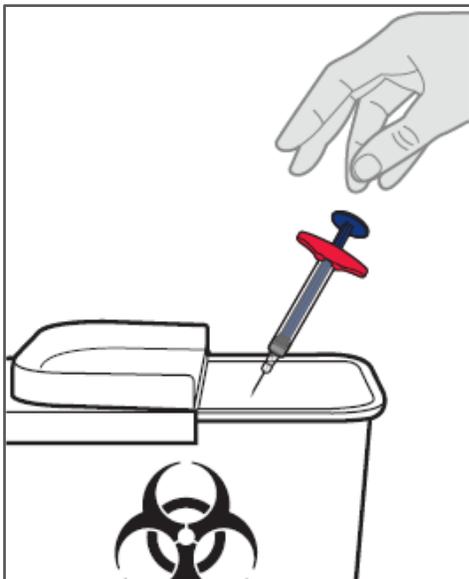


Figure L

**12. Éliminez la seringue préremplie**

- **Ne remplacez pas** le capuchon sur la seringue préremplie.
- a. Jetez la seringue préremplie dans un conteneur spécial d'élimination des objets tranchants comme indiqué par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Ne pas remettre le capuchon sur l'aiguille.

- Ne pas jeter ou recycler la seringue pré-remplie dans les ordures ménagères.
- Conservez toujours la seringue préremplie et le conteneur spécial pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

- b. Le capuchon, le tampon d'alcool, la boule de coton ou la compresse, le blister et l'emballage peuvent être placés dans vos ordures ménagères.

## Seringue préremplie de Yuflyma avec protège-aiguille

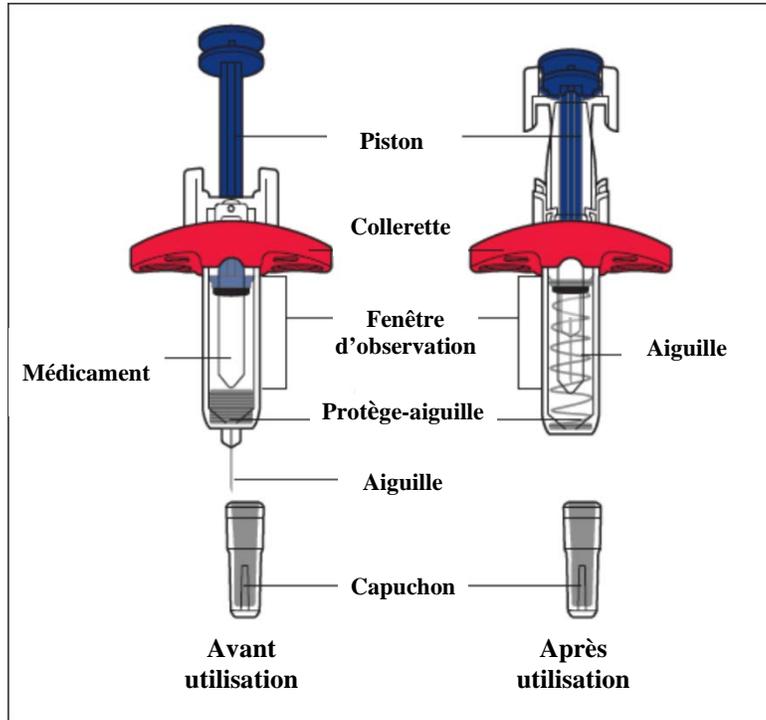


Figure A

### N'utilisez pas la seringue préremplie si :

- elle est fissurée ou endommagée.
- la date d'expiration est dépassée.
- est tombé sur une surface dure.

**Ne retirez le capuchon de l'aiguille que juste avant l'injection. Tenir Yuflyma hors de la vue et de la portée des enfants.**

### 1. Rassemblez le matériel pour l'injection

- Préparez une surface plane et propre comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.
- Retirez la seringue préremplie de la boîte conservée dans votre réfrigérateur.
  - Tenez le corps de la seringue préremplie lorsque vous la retirez de la boîte. **Ne pas** toucher le piston.
- Assurez-vous que vous avez le matériel suivant :

- Seringue préremplie
- Tampon d'alcool

#### **Non inclus dans l'emballage :**

- Boule de coton ou compresse
- Pansement adhésif
- Conteneur pour objets tranchants

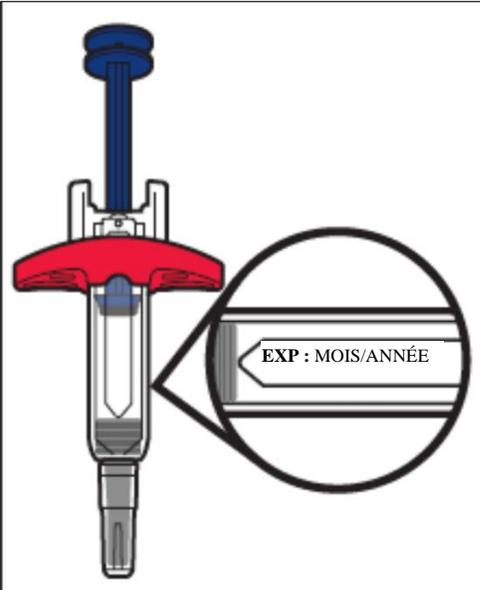


Figure B

## 2. Inspectez la seringue préremplie

- a. Assurez-vous que vous avez le bon médicament (Yuflyma) et la bonne posologie.
- b. Observez la seringue préremplie et assurez-vous qu'elle n'est pas fissurée ou endommagée.
- c. Vérifiez la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue préremplie.

**N'utilisez pas** la seringue préremplie si :

- elle est fissurée ou endommagée.
- la date d'expiration est dépassée.
- est tombé sur une surface dure.

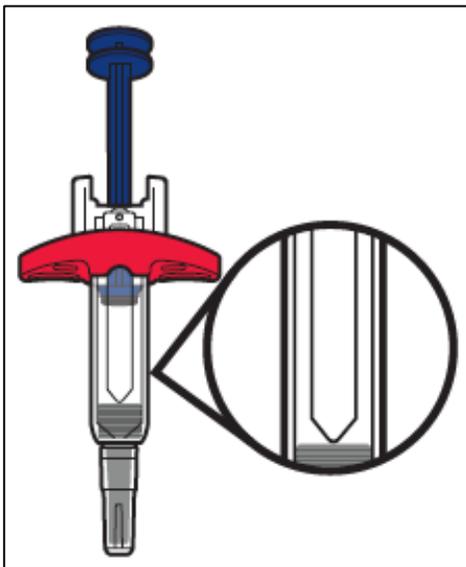


Figure C

## 3. Inspectez le médicament

a. Observez le médicament et vérifiez que le liquide est limpide, incolore à brun pâle, et sans particules.

- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si le liquide est décoloré (jaune ou brun foncé), trouble ou avec des particules.
- Vous pourriez voir des bulles d'air dans le liquide. C'est normal.

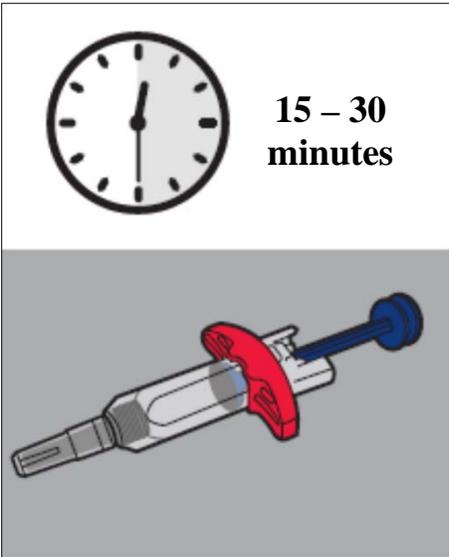


Figure D

#### 4. Attendez 15 à 30 minutes

a. Laissez la seringue préremplie à température ambiante pendant 15 à 30 minutes afin de lui permettre de se réchauffer.

- **Ne pas** réchauffer la seringue préremplie en utilisant des sources de chaleur comme de l'eau chaude ou un micro-ondes.

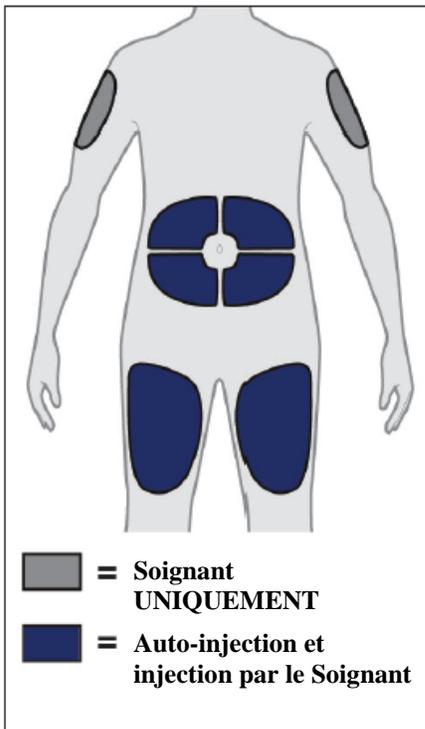


Figure E

#### 5. Choisissez un site d'injection approprié

a. Vous pouvez injecter :

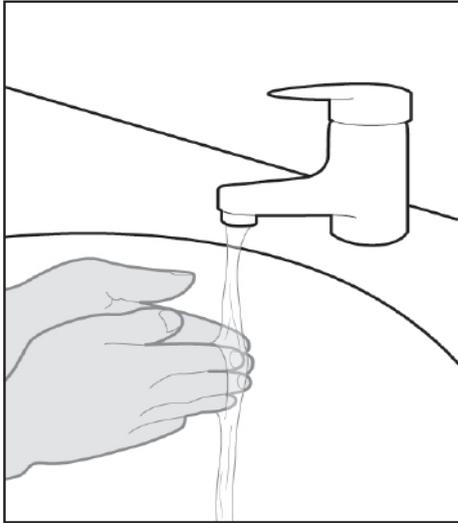
- sur le devant de vos cuisses.
- votre ventre (abdomen) à au moins 5 cm (2 pouces) de votre nombril.
- sur la zone extérieure du haut du bras (UNIQUEMENT si vous êtes un aidant).

- **Ne pas** injecter dans la peau située dans les 5 cm (2 pouces) autour de votre nombril, ou si la peau est rouge, dure, sensible, lésée, contusionnée, ou si elle présente des cicatrices.

- Si vous êtes atteint de psoriasis, **ne pas** injecter directement dans une zone surélevée, épaissie, rouge ou squameuse ou dans des lésions sur votre peau.

- **N'injectez pas** le médicament à travers vos vêtements.

b. Alternez le site d'injection à chaque nouvelle administration d'une injection. Chaque nouveau site d'injection doit être à une distance d'au moins 3 cm (1,2 pouces) du site d'injection que vous avez précédemment utilisé.



**Figure F**

**6. Lavez-vous les mains.**

- a.** Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et séchez-les soigneusement.



**Figure G**

**7. Nettoyez le site d'injection**

- a.** Nettoyez le site d'injection avec un tampon alcoolisé en appliquant un mouvement circulaire.
- b.** Laissez sécher la peau avant l'injection.
- **Ne soufflez pas** sur le site d'injection et ne le touchez plus avant d'administrer l'injection.

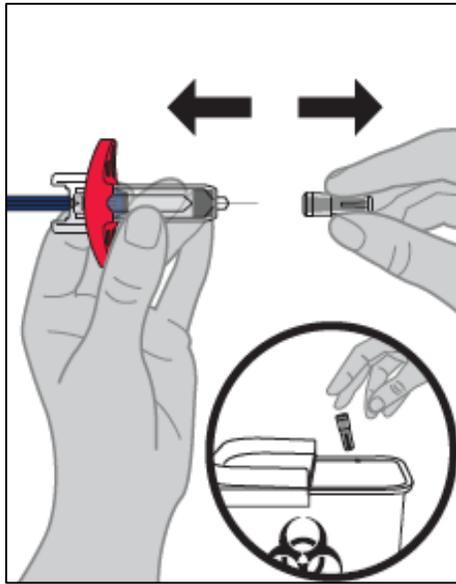


Figure H

## 8. Retirez le capuchon

- a. Retirez le capuchon en tenant le corps de la seringue préremplie d'une main. Retirez doucement le capuchon en tirant directement avec l'autre main.
- Ne retirez pas le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le produit.
  - Ne touchez pas l'aiguille. Cela peut entraîner une blessure par piqûre d'aiguille.
  - Ne remplacez pas le bouchon sur la seringue préremplie. Jetez le capuchon immédiatement dans le conteneur pour objets tranchants.

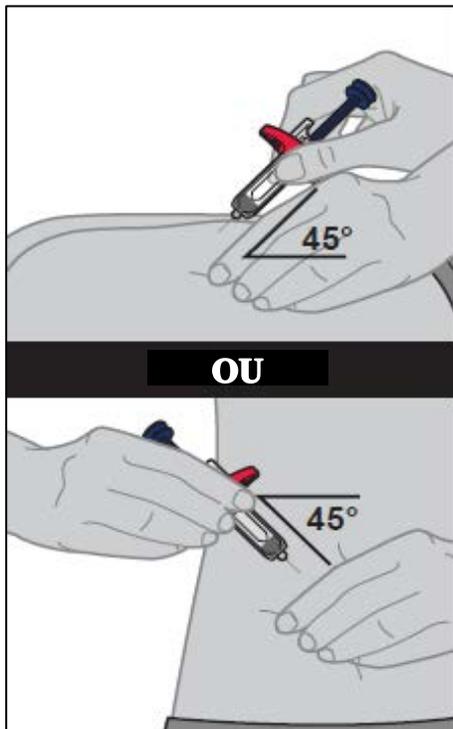


Figure I

## 9. Insérez la seringue préremplie dans le site d'injection

- a. D'une main, pincez doucement un pli de peau au site d'injection.
- b. En tenant le corps de la seringue préremplie d'une main, insérez l'aiguille complètement dans le pli de la peau en suivant un angle d'environ 45 degrés et en appliquant un mouvement de « fléchette ».

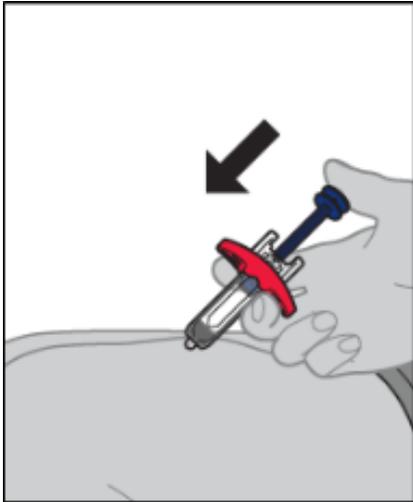


Figure J

## 10. Administrez l'injection

- a. Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau pincée.
  - b. Poussez lentement sur le piston jusqu'à ce que tout le liquide soit injecté et que la seringue préremplie soit vide.
- **Ne pas** changer la position de la seringue préremplie une fois que l'injection a commencé.

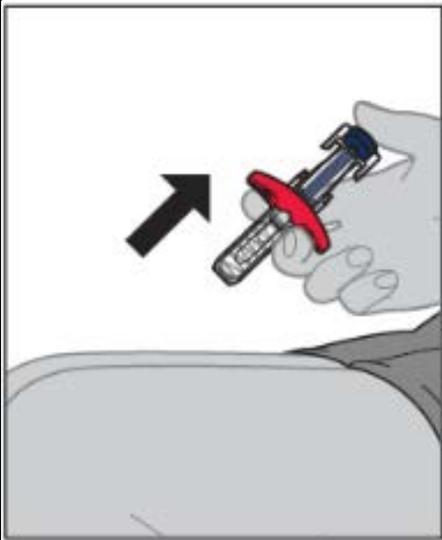


Figure K

## 11. Retirez la seringue préremplie du site d'injection et soignez le site d'injection

- a. Lorsque la seringue préremplie est vide, levez lentement le pouce du piston jusqu'à ce que l'aiguille soit complètement couverte par le protège-aiguille.
- b. Soignez le site d'injection en appuyant délicatement, sans frotter, une boule de coton ou une gaze sur le site et en appliquant un pansement adhésif, si nécessaire. Un saignement peut survenir.

- **Ne pas réutiliser** la seringue préremplie.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.

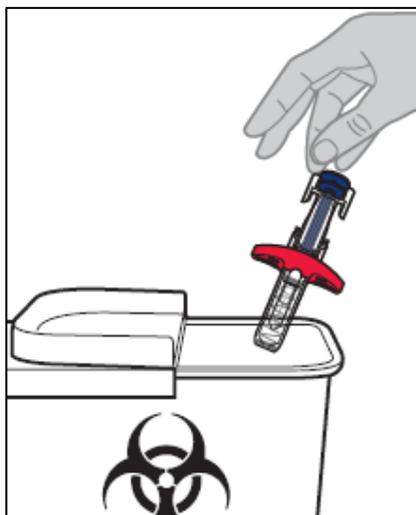


Figure L

## 12. Éliminez la seringue préremplie

- a. Jetez la seringue préremplie dans un conteneur spécial pour objets tranchants comme indiqué par votre médecin, votre infirmier ou votre pharmacien.
  - b. Le tampon d'alcool et l'emballage peuvent être placés dans vos ordures ménagères.
- Conservez toujours la seringue préremplie et le conteneur spécial pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants

## Notice : Information du patient

### Yuflyma 80 mg, solution injectable en stylo prérempli adalimumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une **Carte de Surveillance** qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant de commencer votre traitement avec Yuflyma et pendant le traitement. Conservez cette **Carte de Surveillance** avec vous pendant votre traitement et pendant 4 mois après votre dernière injection de Yuflyma.
- 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 que Yuflyma et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Yuflyma
3. Comment utiliser Yuflyma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Yuflyma
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

#### 1. Qu'est-ce que Yuflyma et dans quels cas est-il utilisé

Yuflyma contient la substance active adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (défense) de votre organisme.

Yuflyma est indiqué dans le traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- la polyarthrite rhumatoïde
- le psoriasis en plaques
- l'hidradénite suppurée
- la maladie de Crohn
- la rectocolite hémorragique
- l'uvéïte non infectieuse

La substance active dans Yuflyma, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se fixent à une cible spécifique dans l'organisme.

La cible de l'adalimumab est une 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 fixant au TNF $\alpha$ , Yuflyma diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

### **Polyarthrite rhumatoïde**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Yuflyma est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère chez l'adulte. On pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Yuflyma.

Yuflyma peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Yuflyma peut ralentir les atteintes des articulations causées par la maladie inflammatoire et peut aider à bouger plus facilement.

Votre médecin décidera si Yuflyma doit être utilisé en association avec le méthotrexate ou seul.

### **Psoriasis en plaques**

Le psoriasis en plaques est une maladie de peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux.

Yuflyma est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez l'adulte.

### **Hidradénite suppurée**

L'hidradénite suppurée (également appelée acné inversée ou maladie de Verneuil) est une maladie inflammatoire chronique de la peau souvent douloureuse. Les symptômes peuvent inclure des nodules sensibles (bosses) et des abcès (furuncles) avec éventuellement écoulement de pus. Elle touche le plus souvent des zones spécifiques de la peau, telles que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aîne et les fesses. Des cicatrices en relief peuvent également apparaître sur les zones concernées.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- l'hidradénite suppurée modérée à sévère chez l'adulte et
- l'hidradénite suppurée modérée à sévère chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Yuflyma peut réduire le nombre de nodules et d'abcès dus à la maladie, et la douleur souvent associée à la maladie. On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

### **Maladie de Crohn**

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tractus digestif.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- la maladie de Crohn modérée à sévère chez l'adulte et
- la maladie de Crohn modérée à sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans.

On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

### **Rectocolite hémorragique**

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'adulte et
- la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 à 17 ans.

On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

### **Uvéite non infectieuse**

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil.

Yuflyma est utilisé pour traiter

- les adultes atteints d'uvéite non infectieuse présentant une inflammation de la partie arrière de l'œil
- les enfants à partir de 2 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Yuflyma agit en réduisant cette inflammation.

On pourra d'abord vous prescrire d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Yuflyma.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Yuflyma**

### **Ne prenez jamais Yuflyma :**

- Si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une tuberculose active ou d'autres infections sévères, (voir « Avertissements et précautions »). Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu 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 Yuflyma.

### **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 de Yuflyma 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 Yuflyma. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Yuflyma. 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
  - infection grave du sang (septicémie)

Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes dentaires. Votre médecin vous dira d'arrêter votre traitement par Yuflyma pendant un certain temps.

- Informez votre médecin si vous vivez ou voyagez dans des régions où les infections fongiques (par exemple, histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose) sont très fréquentes.
- Informez votre médecin si vous avez eu des infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui augmentent le risque d'infection.
- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Yuflyma. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traité par Yuflyma. 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.

### Tuberculose

- 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. Si vous avez une tuberculose active, ne pas utiliser Yuflyma.
  - Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Yuflyma, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter le traitement. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et les examens de dépistage appropriés (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur votre **Carte de Surveillance**.
  - Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez reçu un traitement pour la prévention de la tuberculose.
  - Si des symptômes de tuberculose (par exemple, toux persistante, perte de poids, manque d'énergie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

## Hépatite B

- Informez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez avoir un risque d'attraper le VHB.
  - Votre médecin doit vous faire réaliser un test de dépistage du VHB. Chez les personnes qui sont porteuses du VHB, Yuflyma peut entraîner une nouvelle activation du virus.
  - Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.

## Chirurgie ou intervention dentaire

- Si vous devez avoir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Yuflyma. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Yuflyma.

## Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une maladie démyélinisante (une maladie qui affecte la gaine entourant les nerfs, telle que la sclérose en plaques), votre médecin évaluera si vous devez recevoir Yuflyma ou continuer de recevoir Yuflyma. 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.

## Vaccinations

- Certains vaccins peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Yuflyma.
  - Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination.
  - Chez les enfants, il est recommandé si possible, qu'ils aient reçu toutes les vaccinations prévues pour leur âge avant le début du traitement par Yuflyma.
  - Si vous avez reçu Yuflyma alors que vous étiez enceinte, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ cinq mois après la dernière dose de Yuflyma reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de votre bébé et aux autres professionnels de santé que vous avez eu Yuflyma pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

## Troubles cardiaques

- Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et êtes traité par Yuflyma, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de l'insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin déterminera si vous pouvez recevoir Yuflyma.

## Fièvre, hématomes, saignements, aspect pâleur

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement. Si vous présentez une fièvre qui ne part pas, si vous présentez de légers hématomes ou saignez très facilement, ou si vous êtes très pâle, contactez tout

de suite votre médecin.

### Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de cancers chez des enfants et des adultes traités par Yuflyma ou par d'autres anti-TNF.
  - Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse).
  - Si vous prenez Yuflyma, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme rare et grave de lymphome a été observée chez des patients prenant Yuflyma. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine.
  - Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Yuflyma.
  - Des cas de cancer de la peau non mélanome ont été observés chez des patients prenant Yuflyma.
  - Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions pré-existantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Des cas de cancers autres que des lymphomes ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF. Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF est adapté pour vous.

### Maladie auto-immune

- Dans de rares cas, le traitement par Yuflyma peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant inexplicé, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

### **Enfants et adolescents**

- Vaccinations : si possible, les enfants doivent être à jour dans leurs vaccinations avant d'utiliser Yuflyma.

### **Autres médicaments et Yuflyma**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous ne devez pas prendre Yuflyma en association avec des médicaments contenant les substances actives suivantes en raison du risque accru d'infection grave :

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma peut être pris en association avec :

- le méthotrexate
- certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (par exemple, sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or)
- des corticoïdes ou des médicaments contre la douleur y compris des anti-inflammatoires non

stéroïdiens (AINS).

Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

### Grossesse et allaitement

- Vous devez envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement par Yuflyma.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Yuflyma doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu Yuflyma pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu Yuflyma pendant la grossesse
- Yuflyma peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si vous recevez Yuflyma pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection.
- Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez eu Yuflyma 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

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

### YUFLYMA contient du sodium

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

## 3. Comment utiliser Yuflyma

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien, en cas de doute.

Les doses recommandées d'Yuflyma pour chacune des indications approuvées sont présentées dans le tableau ci-dessous. Votre médecin pourra prescrire un autre dosage d'Yuflyma si vous avez besoin d'une dose différente.

Polyarthrite rhumatoïde		
Âge ou poids corporel	Schéma posologique	Remarque
Adultes	40 mg toutes les deux semaines	Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Yuflyma. Si votre médecin décide que le méthotrexate est inapproprié, Yuflyma peut être donné seul.

		Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Yuflyma, votre médecin peut décider de vous prescrire Yuflyma 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.
--	--	---

<b>Psoriasis en plaques</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	Première dose de 80 mg (1 injection de 80 mg en une journée), suivies de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après la première dose.	Si vous avez une réponse insuffisante, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg chaque semaine ou 80 mg toutes les deux semaines.

<b>Hidradénite suppurée</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	Première dose de 160 mg (2 injections de 80 mg le même jour ou 1 injection de 80 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie d'une dose de 80 mg (1 injection de 80 mg le même jour) deux semaines après. Après deux semaines supplémentaires, le traitement doit être poursuivi à raison d'une dose de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines, suivant la prescription de votre médecin.	Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.
Adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant 30 kg et plus	Une dose initiale de 80 mg (administrée sous forme de 1 injection de 80 mg sur un jour), suivie d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine suivante.	Si vous présentez une réponse insuffisante à Yuflyma 40 mg toutes les deux semaines, votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines. Il est recommandé de laver quotidiennement les zones concernées avec un antiseptique local.

<b>Maladie de Crohn</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Enfants, adolescents et adultes à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus	Première dose de 80 mg (1 injection de 80 mg le même jour), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.	Votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.

	<p>S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une première dose de 160 mg (2 injections de 80 mg le même jour ou 1 injections de 80 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (1 injection de 80 mg le même jour).</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux</p>	
<p>Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans pesant moins de 40 kg</p>	<p>Première dose de 40 mg, suivie de 20 mg deux semaines plus tard.</p> <p>S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une première dose de 80 mg (une injection de 80 mg), suivie deux semaines plus tard de 40 mg.</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.</p>	<p>Votre médecin pourra augmenter la dose à 20 mg toutes les semaines.</p>

<b>Rectocolite hémorragique</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	<p>Première dose de 160 mg (2 injections de 80 mg le même jour ou 1 injection de 80 mg par jour pendant deux jours de suite), suivie deux semaines plus tard de 80 mg (1 injection de 80 mg le même jour).</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.</p>	<p>Votre médecin pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à 80 mg toutes les deux semaines.</p>
Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant moins de 40 kg	<p>Première dose de 80 mg (1 injection de 80 mg le même jour), suivie de 40 mg (une injection de 40 mg) deux semaines après.</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.</p>	<p>Vous devez poursuivre votre traitement par Yuflyma à la dose habituelle, même après avoir atteint l'âge de 18 ans.</p>
Enfants et adolescents à partir de 6 ans pesant 40 kg et plus	<p>Première dose de 160 mg (2 injections de 80 mg le même jour ou 1 injections de 80 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (1 injection de</p>	<p>Vous devez poursuivre votre traitement par Yuflyma à la dose habituelle, même après avoir atteint l'âge de 18 ans.</p>

	80 mg le même jour) deux semaines après.	
	Ensuite, la dose habituelle est de 80 mg une semaine sur deux.	

<b>Uvérite non infectieuse</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Adultes	Première dose de 80 mg (1 injection de 80 mg le même jour), suivie de 40 mg administré une semaine sur deux en commençant une semaine après la première dose.	L'administration de corticoïdes ou d'autres immunomodulateurs peut être poursuivie au cours du traitement par Yuflyma. Yuflyma peut aussi être administré seul.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans pesant moins de 30 kg	20 mg toutes les deux semaines	Votre médecin peut 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. Yuflyma est recommandé en association au méthotrexate.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans pesant au moins 30 kg	40 mg toutes les deux semaines	Votre médecin peut 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. Yuflyma est recommandé en association au méthotrexate.

### **Mode et voie d'administration**

Yuflyma est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

**Des instructions détaillées sur comment s'injecter Yuflyma sont fournies à la rubrique 7 « Instructions d'utilisation ».**

### **Si vous avez utilisé plus de Yuflyma que vous n'auriez dû**

Si vous avez injecté, accidentellement, Yuflyma plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin ou pharmacien et dites-lui que vous en avez pris plus. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

### **Si vous oubliez d'utiliser Yuflyma**

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Yuflyma dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'avez pas oublié une dose.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Yuflyma**

La décision d'arrêter d'utiliser Yuflyma doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir si vous arrêtez d'utiliser Yuflyma.

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 peu importants. Cependant certains peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir au moins encore 4 mois après la dernière injection de Yuflyma.

#### **Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants**

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réactions allergiques
- gonflement de la face, des mains, des pieds
- gêne respiratoire, gêne en avalant
- essoufflement au cours de l'activité physique ou en position allongée ou gonflement des pieds

#### **Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants**

- signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- toux
- fourmillements
- engourdissement
- vision double
- faiblesse des bras ou des jambes
- « bouton » ou plaie ouverte qui ne cicatrise pas
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec Yuflyma.

#### **Très fréquents** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaisons)
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie)
- maux de tête
- douleur abdominale
- nausées et vomissements
- rash
- douleur musculo-squelettique

#### **Fréquents** (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
- infection urinaires
- infections fongiques
- infections articulaires
- tumeurs bénignes
- cancer de la peau
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière)
- déshydratation
- troubles de l'humeur (y compris dépression)
- anxiété
- sommeil difficile
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement
- migraine
- compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes)
- troubles de la vision
- inflammation oculaire
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux
- vertiges (sensation d'étourdissement ou de tête qui tourne)
- sensation de battements de cœur rapides
- hypertension
- bouffées de chaleur
- hématomes (accumulation de sang en dehors des vaisseaux sanguins)
- toux
- asthme
- souffle court
- saignement gastro-intestinal
- dyspepsie (indigestion, ballonnements, brûlures gastrique)
- reflux acide
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sècheresse oculaire et de la bouche)
- démangeaisons
- éruptions cutanées avec démangeaisons
- ecchymose
- 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 (gonflement)
- fièvre
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes
- mauvaise cicatrisation

**Peu fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée)
- infections neurologiques (y compris méningite virale)
- infections oculaires
- infections bactériennes
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin)
- cancer
- cancer affectant le système lymphatique
- mélanome
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent comme une sarcoïdose)
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins)
- tremblements (frissons)
- neuropathie (maladie des nerfs)
- accident vasculaire cérébral
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que palpitations
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un œdème des chevilles
- crise cardiaque
- poche dans la paroi d'une grosse artère, inflammation et caillot dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation)
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon)
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale)
- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos
- difficulté à avaler
- œdème du visage (gonflement du visage)
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire
- stéatose du foie
- sueurs nocturnes
- cicatrice
- faiblesse musculaire anormale
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes)
- sommeil interrompu
- impuissance
- inflammations

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse)
- réactions allergiques sévères avec choc
- sclérose en plaques
- troubles neurologiques tels qu'inflammation du nerf oculaire et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps
- arrêt de la fonction de pompage du cœur
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons)
- perforation intestinale (trou dans l'intestin)

- hépatite
- réactivation du virus de l'hépatite B
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps)
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau)
- syndrome de Stevens-Johnson (les symptômes précoces incluent malaise, fièvre, maux de tête et rash)
- œdème du visage (gonflement du visage) avec réactions allergiques
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau)
- syndrome type lupus
- angioedème (gonflement localisé de la peau)
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec 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 Yuflyma ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examen sanguins. Ils incluent :

**Très fréquents** (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

**Fréquents** (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 faibles de potassium dans le sang

**Peu fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- taux élevée 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 Yuflyma**

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 et l'emballage 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 de Yuflyma peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant une durée maximale de 31 jours, en le protégeant de la lumière. Après avoir été retirée du réfrigérateur pour être conservée à température ambiante, le stylo **doit être utilisée dans les 31 jours ou jetée**, même s'il est remise au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle le stylo 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 Yuflyma**

La substance active est l'adalimumab.

Les autres composants sont : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, glycine, polysorbate 80, et eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente Yuflyma en stylo prérempli et contenu de l'emballage extérieur**

Yuflyma 80 mg solution injectable dans un stylo prérempli est présenté sous forme de solution stérile de 80 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

Le stylo prérempli de Yuflyma est un système d'injection à aiguille jetable et à usage unique avec des fonctions automatisées. Une fenêtre se trouve de chaque côté du stylo grâce à laquelle vous pouvez voir la solution de Yuflyma à l'intérieur du stylo.

Le stylo prérempli Yuflyma est disponible en boîtes contenant :

- 1 stylo prérempli à l'usage du patient avec 2 tampons alcoolisés (1 de rechange)
- 3 stylos préremplis à l'usage du patient avec 4 tampons alcoolisés (1 de rechange)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Yuflyma est disponible en seringue préremplie et/ou en stylo prérempli.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
1062 Budapest  
Hongrie

### **Fabricant**

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7  
City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60  
Irlande

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Allemagne

Nuvisan France SARL  
2400, Route des Colles,  
06410, Biot,  
France

Midas Pharma GmbH  
Rheinstr. 49,  
55218 Ingelheim,  
Allemagne

KYMOS S.L.  
Ronda Can Fatjó, 7B.  
08290 Cerdanyola del Vallès,  
Barcelona,  
Espagne

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**  
Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418

**Lietuva**  
Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 231 0493

**Česká republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Danmark**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tlf: +36 1 231 0493

**Deutschland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**España**

Kern Pharma, S.L.  
Tel: +34 93 700 2525

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

**France**

Celltrion Healthcare France SAS  
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Sími: +36 1 231 0493

**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  
Tel: +39 0247927040

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418

**Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Malta**

Mint Health Ltd.  
Tel: +356 2093 9800

**Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 888 7300

**Norge**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tlf: +36 1 231 0493

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 1 97 99 860

**Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Portugal**

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,  
Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 214 200 290

**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Puh/Tel: +36 1 231 0493

**Sverige**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Latvija**  
Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tālr.: +36 1 231 0493

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

#### **Autres sources d'informations**

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

#### **7. Instructions d'utilisation**

- Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Yuflyma en sous-cutané, avec le stylo prérempli. Tout d'abord, veuillez lire attentivement toutes les instructions et les suivre étape par étape.
- Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous indiquera comment effectuer vous-même l'injection.
- **Ne faites pas** l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection.
- Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, par exemple un membre de votre famille ou un ami.
- Chaque stylo prérempli est utilisé pour une seule injection.

#### **Stylo prérempli de Yuflyma**

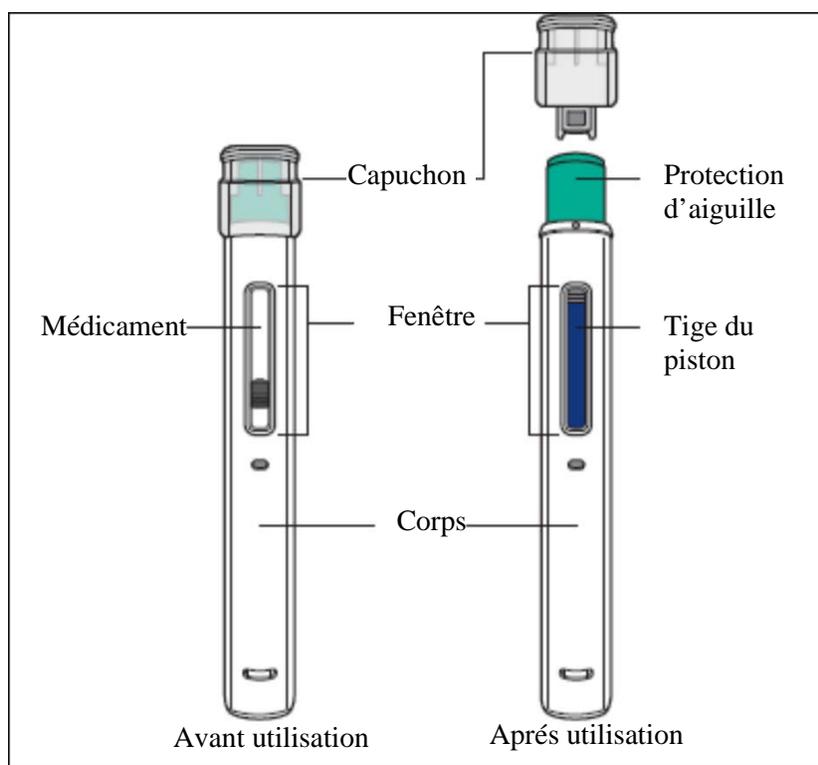


Figure A

**N'utilisez pas le stylo prérempli si :**

- il est fissuré ou endommagé.
- la date de péremption est dépassée.
- il est tombé sur une surface dure.

**Ne retirez pas le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le produit. Tenir Yuflyma hors de la vue et de la portée des enfants.**

**1. Rassemblez le matériel pour l'injection**

- a. Préparez une surface plane, et propre comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.
- b. Retirez le stylo prérempli de la boîte conservée dans votre réfrigérateur.
- c. Assurez-vous que vous avez le matériel suivant :
  - Stylo prérempli
  - 1 tampon d'alcool

**Non inclus dans l'emballage :**

- Boule de coton ou compresse
- Pansement adhésif
- Conteneur pour objets tranchants

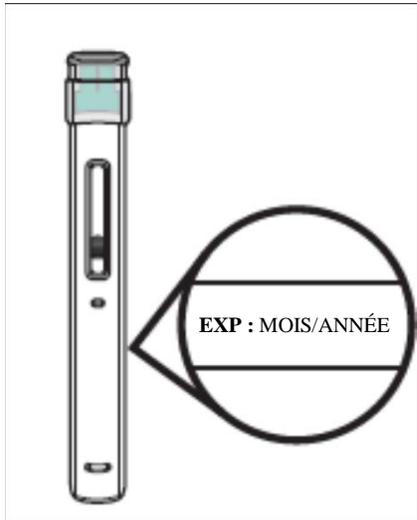


Figure B

## 2. Inspectez le Stylo prérempli

- a. Assurez-vous que vous avez le bon médicament (Yuflyma) et posologie.
- b. Observez le stylo prérempli et assurez-vous qu'il n'est pas fissuré ou endommagé.
- c. Vérifiez la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo prérempli.

**N'utilisez pas le stylo prérempli si :**

- il est fissuré ou endommagé.
- la date de péremption est dépassée.
- il est tombé sur une surface dure.

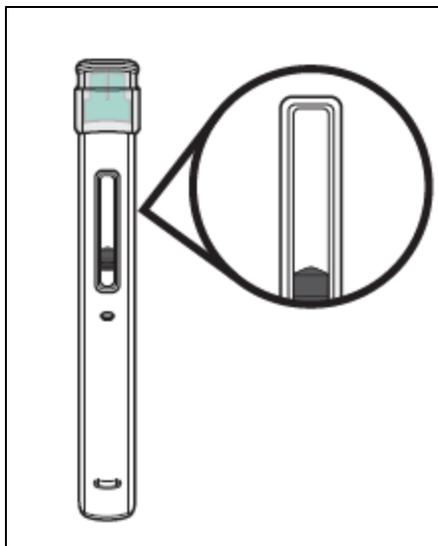


Figure C

## 3. Inspectez le médicament

- a. Regardez dans la fenêtre et assurez-vous que le liquide est limpide, incolore à brun pâle, et sans particules.
  - **Ne pas** utiliser le stylo prérempli si le liquide est décoloré (jaune ou brun foncé), trouble ou avec des particules.
  - Vous pourriez voir des bulles d'air dans le liquide. C'est normal.

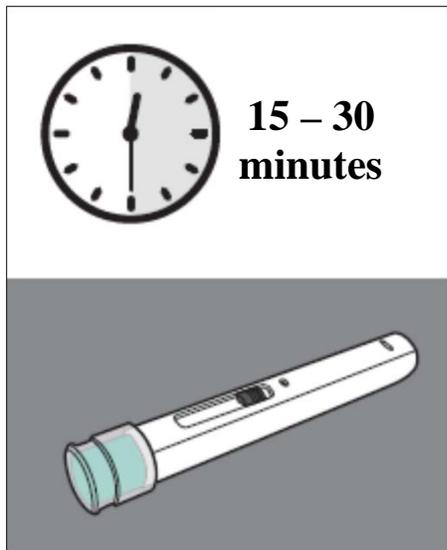


Figure D

**4. Attendez 15 à 30 minutes**

- a.** Laissez le stylo prérempli à température ambiante pendant 15 à 30 minutes afin de lui permettre de se réchauffer.
- **Ne pas** réchauffer le stylo prérempli en utilisant des sources de chaleur comme de l'eau chaude ou un micro-ondes.

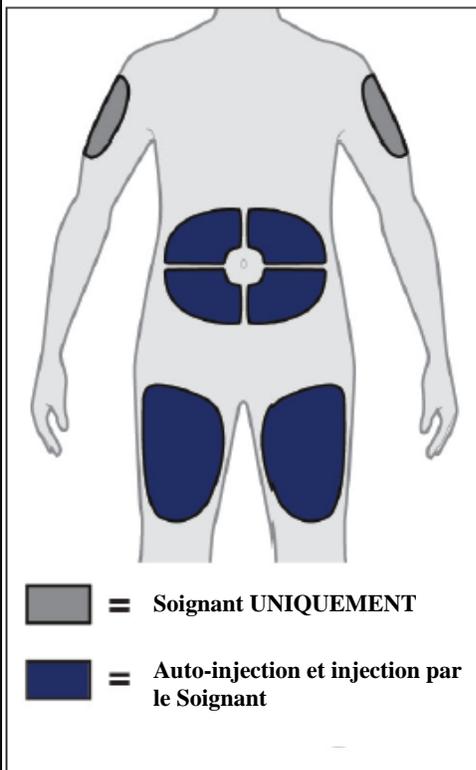


Figure E

**5. Choisissez un site d'injection approprié**

- a.** Vous pouvez injecter dans :
- le devant de vos cuisses.
  - votre abdomen sauf sur les 5 cm (2 pouces) autour du nombril (ombilic).
  - la zone extérieure du haut du bras (UNIQUEMENT si vous êtes un aidant)
- **Ne pas** injecter dans la peau située dans les 5 cm (2 pouces) autour de votre nombril (ombilic), ou si la peau est rouge, dure, sensible, lésée, contusionnée, ou présente des cicatrices.
  - Si vous êtes atteint de psoriasis, ne pas injecter directement dans une zone surélevée, épaissie, rouge ou squameuse ou dans des lésions sur votre peau.
  - **N'injectez pas** le médicament à travers vos vêtements.
- b.** Alternez le site d'injection à chaque nouvelle administration d'une injection. Chaque nouveau site d'injection doit être à une distance d'au moins 3 cm (1,2 pouces) du site d'injection précédemment utilisé.



Figure F

**6. Lavez-vous les mains.**

**a.** Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et séchez-les soigneusement.



Figure G

**7. Nettoyez le site d'injection**

**a.** Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool en appliquant un mouvement circulaire  
**b.** Laissez sécher la peau avant l'injection.

- **Ne soufflez pas** sur le site d'injection et ne le touchez plus avant d'administrer l'injection.

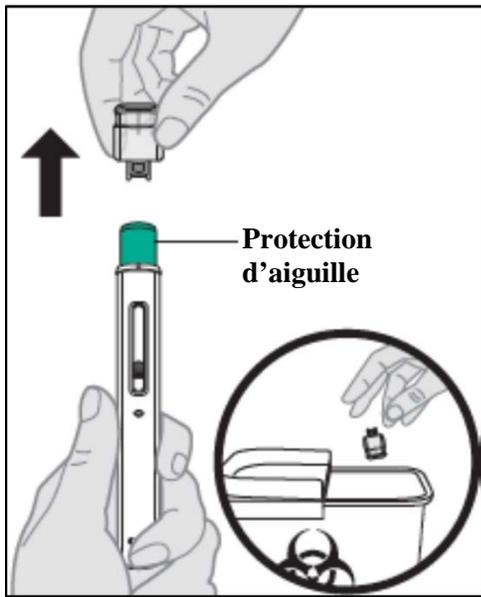


Figure H

## 8. Retirez le capuchon

a. Tenez d'une main le stylo prérempli par le corps de l'injecteur avec le capuchon dessus. Retirez doucement le capuchon en tirant directement avec l'autre main.

- **Ne retirez pas** le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le produit.
- **Ne pas** toucher l'aiguille ou la protection d'aiguille. Cela peut entraîner une blessure par piqûre d'aiguille.
- **Ne remplacez pas** le bouchon sur le stylo prérempli. Jetez le capuchon immédiatement dans le conteneur pour objets tranchants.

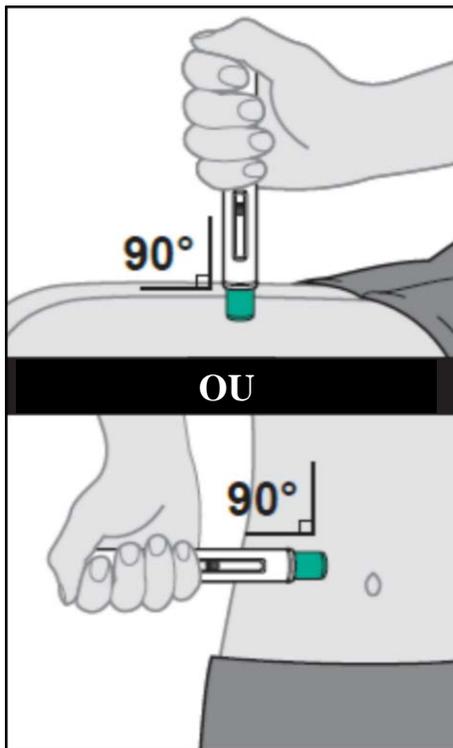


Figure I

## 9. Placez le stylo prérempli sur le site d'injection.

- a. Tenez le stylo prérempli de sorte que vous puissiez voir la fenêtre.
- b. Sans pincer ni étirer la peau, placez le stylo prérempli sur le site d'injection selon un angle de 90 degrés.

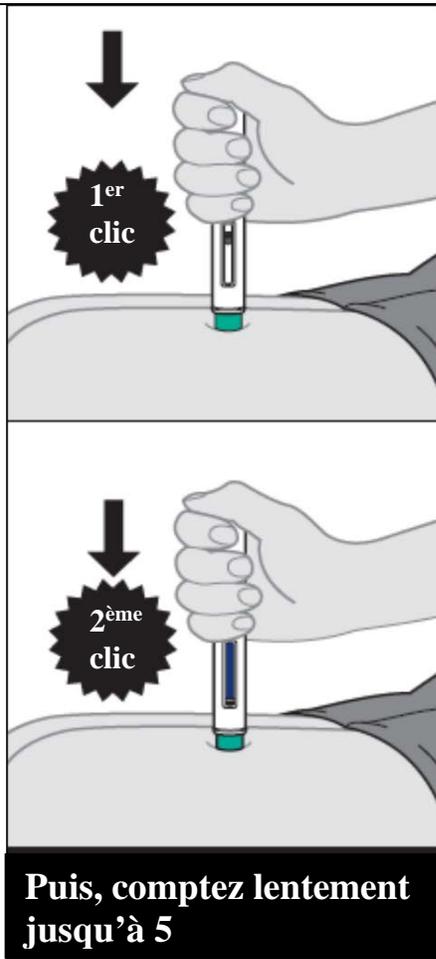


Figure J

## 10. Administrez l'injection

- a. Appuyez le stylo prérempli **fermement** contre la peau. Lorsque l'injection commence vous entendrez un premier « clic » sonore et la tige bleue du piston commencera à remplir la fenêtre.
  - b. Continuez de maintenir le stylo prérempli fermement contre la peau et écoutez le deuxième « clic » sonore.
  - c. Après avoir entendu le 2<sup>ème</sup> « clic » sonore, continuez à tenir le stylo prérempli fermement contre la peau et comptez lentement jusqu'à 5 pour vous assurer que vous injectez la dose complète.
- **Ne pas** changer la position du stylo prérempli une fois que l'injection a commencé.

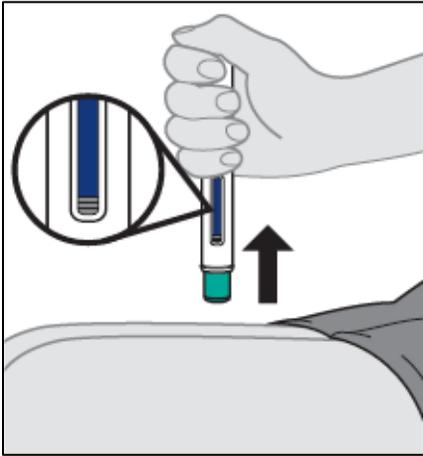


Figure K

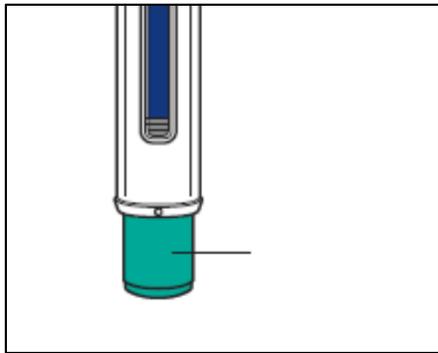


Figure L

### 11. Retirez le Stylo prérempli du site d'injection et soignez le site d'injection

- a. Observez le stylo prérempli et assurez-vous que la tige bleue du piston avec le bouchon gris remplissent entièrement la fenêtre.
  - b. Retirez le stylo prérempli de votre peau.
- Après avoir retiré le stylo prérempli du site d'injection, l'aiguille sera automatiquement recouverte. **Ne pas** remettre le capuchon sur le stylo.
  - Si la fenêtre n'est pas devenue entièrement bleue ou si le médicament continue d'être injecté, cela signifie que vous n'avez pas reçu une dose complète. Appelez immédiatement votre professionnel de santé.
- c. Soignez le site d'injection en appuyant délicatement, sans frotter, une boule de coton ou une gaze sur le site et en appliquant un pansement, si nécessaire. Un saignement peut survenir.
- **Ne pas** réutiliser le stylo prérempli.
  - **Ne frottez pas** le site d'injection.

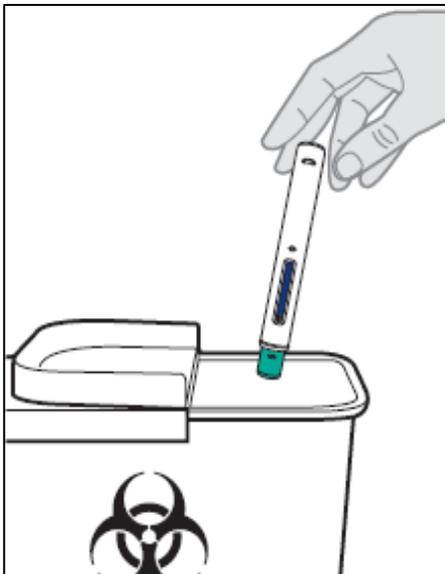


Figure M

### 12. Éliminez le stylo prérempli

- a. Jetez le stylo prérempli dans un conteneur spécial pour objets tranchants comme indiqué par votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
  - b. Le tampon d'alcool et l'emballage peuvent être placés dans vos ordures ménagères.
- Conservez toujours le stylo prérempli et le conteneur pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

## Notice : Information du patient

### Yuflyma 20 mg, solution injectable en seringue préremplie adalimumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant ne prenne ce médicament car elle contient des informations importantes.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra également une **carte de surveillance** qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on administre Yuflyma à votre enfant et pendant le traitement. Vous ou votre enfant devez conserver cette **carte de surveillance**.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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 que Yuflyma et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne prenne Yuflyma
3. Comment utiliser Yuflyma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Yuflyma
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

#### 1. Qu'est-ce que Yuflyma et dans quels cas est-il utilisé

Yuflyma contient la substance active adalimumab.

Yuflyma est indiqué dans le traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
- l'arthrite liée à l'enthésite
- Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent
- Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent
- Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

La substance active dans Yuflyma, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal humain. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se fixent à une cible spécifique dans l'organisme.

La cible de l'adalimumab est une 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 fixant au TNF $\alpha$ , Yuflyma diminue le processus inflammatoire de 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

Yuflyma est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les patients à partir de 2 ans. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements de fond tels que du 322 méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Yuflyma pour traiter son arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Votre médecin décidera si Yuflyma doit être utilisé en association avec le méthotrexate ou seul.

### **Arthrite liée à l'enthésite**

L'arthrite liée à l'enthésite est une maladie inflammatoire des articulations et des zones de fixation des tendons sur les os.

Yuflyma est utilisé pour traiter l'arthrite liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Yuflyma 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 qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaissement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux. On pense que le psoriasis est causé par un dérèglement du système immunitaire de l'organisme qui entraîne une augmentation de la production de cellules cutanées.

Yuflyma 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 des photothérapies n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

### **Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent**

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tractus digestif.

Yuflyma est utilisé pour traiter la maladie de Crohn modérée à sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans.

Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Yuflyma 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.

Yuflyma est utilisé pour traiter les enfants à partir de 2 ans atteints d'uvéite chronique non infectieuse présentant une inflammation de la partie avant de l'œil.

Cette inflammation peut entraîner une baisse de la vision et/ou la présence de particules flottant dans l'œil (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). Yuflyma agit en réduisant cette inflammation.

Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Yuflyma pour réduire les signes et symptômes de sa maladie.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne prenne Yuflyma**

### **Ne prenez jamais Yuflyma :**

- 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 est atteint de tuberculose active ou présente d'autres infections sévères (voir « Avertissements et précautions »). Il est important de signaler à votre médecin si votre enfant présente des symptômes d'infections, par exemple de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.
- Si votre enfant souffre d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si votre enfant a ou a eu des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Yuflyma.

#### 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'Yuflyma et contactez votre médecin immédiatement car dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

#### Infections

- Si votre enfant a une infection, y compris une infection de longue durée ou une infection sur une partie du corps (par exemple, ulcère de jambe), consultez votre médecin avant de commencer Yuflyma. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Votre enfant peut développer plus facilement des infections au cours du traitement par Yuflyma. Ce risque peut augmenter si votre enfant a des problèmes au niveau des poumons. Ces infections peuvent être graves et elles incluent :
  - tuberculose
  - infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries
  - infection grave du sang (septicémie)

Dans de rares cas, ces infections peuvent menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si votre enfant a des symptômes tels que de la fièvre, s'il a des plaies, s'il se sent fatigué ou s'il a des problèmes dentaires. Votre médecin vous dira d'arrêter le traitement par Yuflyma pendant un certain temps.

- Informez votre médecin si votre enfant vit ou voyage dans des régions où les infections fongiques (par exemple, histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose) sont très fréquentes.

- Informez votre médecin si votre enfant a eu des infections qui reviennent à plusieurs reprises ou d'autres problèmes de santé qui augmentent le risque d'infection.
- Votre enfant et son médecin doivent apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque votre enfant est traité par Yuflyma. Il est important de signaler à votre médecin si votre enfant a des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

### Tuberculose

- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Yuflyma, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose chez votre enfant avant de débiter le traitement. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant les antécédents médicaux de votre enfant et les examens de dépistage appropriés (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur la **carte de surveillance** de votre enfant.
  - Il est très important de dire à votre médecin si vous avez déjà contracté la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si vous avez une tuberculose active, ne pas utiliser Yuflyma.
  - 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 persistante, perte de poids, manque d'énergie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

### Hépatite B

- Informez votre médecin si votre enfant est porteur du virus de l'hépatite B (VHB), s'il a une hépatite B active ou si vous pensez qu'il peut avoir un risque d'attraper le VHB.
  - Votre médecin doit vous faire réaliser un test de dépistage du VHB. Chez les personnes qui sont porteurs du VHB, Yuflyma peut entraîner une nouvelle activation du virus.
  - Dans de rares cas, particulièrement si votre enfant prend d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.

### Chirurgie ou intervention dentaire

- Si votre enfant doit avoir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin qu'il est traité par Yuflyma. Votre médecin peut recommander d'arrêter momentanément le traitement par Yuflyma.

### Maladie démyélinisante

- Si votre enfant a ou développe une maladie démyélinisante (une maladie qui affecte la gaine entourant les nerfs, telle que la sclérose en plaques), votre médecin évaluera s'il doit recevoir ou continuer de recevoir Yuflyma. 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.

### Vaccinations

- Certains vaccins peuvent entraîner des infections et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Yuflyma.

- Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination de votre enfant.
- Chez les enfants, il est recommandé si possible, qu'ils aient reçu toutes les vaccinations prévues pour leur âge avant le début du traitement par Yuflyma.
- Si votre fille a reçu Yuflyma 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'Yuflyma reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de son bébé et aux autres professionnels de santé que votre fille a reçu Yuflyma pendant sa grossesse ; ils pourront ainsi décider quand son bébé devra recevoir ses vaccins.

### Troubles cardiaques

- Si votre enfant a une insuffisance cardiaque légère et est traité par Yuflyma, ses troubles cardiaques doivent être surveillés par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si votre enfant a ou a eu des problèmes cardiaques graves. S'il développe de nouveaux symptômes ou si ceux de l'insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin déterminera si votre enfant peut recevoir Yuflyma.

### Fièvre, hématomes, saignements, aspect pâleur

- Chez certains patients, l'organisme n'arrive plus à produire suffisamment de cellules sanguines qui aident à lutter contre les infections ou à arrêter les saignements. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement. Si votre enfant présente une fièvre qui ne part pas, s'il présente de légers hématomes ou s'il saigne très facilement ou s'il est très pâle, contactez tout de suite votre médecin.

### Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de cancers chez des enfants et des adultes traités par Yuflyma ou par d'autres anti-TNF.
  - Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome (un cancer qui touche le système lymphatique), et une leucémie (un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse).
  - Si votre enfant est traité par Yuflyma, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme peu fréquente et sévère de lymphome a été observée chez des patients prenant Yuflyma. Certains de ces patients étaient également traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine.
  - Indiquez à votre médecin si votre enfant prend de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Yuflyma.
  - Des cas de cancer de la peau non mélanome ont été observés chez des patients prenant Yuflyma.
  - Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions pré-existantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Des cas de cancers autres que des lymphomes ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF. Si votre enfant souffre de BPCO ou est un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF est adapté pour votre enfant.

### Maladie auto-immune

- Dans de rares cas, le traitement par Yuflyma peut entraîner un syndrome de type lupus. Contactez votre médecin si des symptômes tels que rash persistant inexpliqué, fièvre, douleur articulaire ou fatigue surviennent.

### **Autres médicaments et Yuflyma**

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

Votre enfant ne doit pas prendre Yuflyma en association avec des médicaments contenant les substances actives suivantes en raison du risque accru d'infection grave:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma peut être pris en association avec :

- le méthotrexate
- certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (par exemple, sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or)
- des corticoïdes ou des médicaments contre la douleur y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

### **Grossesse et allaitement**

- Votre fille doit envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement par Yuflyma.
- Si votre fille est enceinte, si elle pense être enceinte ou planifie une grossesse, demandez conseil à son médecin avant de prendre ce médicament.
- Yuflyma doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.
- D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu Yuflyma pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu Yuflyma pendant la grossesse
- Yuflyma peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Si votre fille a reçu Yuflyma 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 Yuflyma pendant sa grossesse et ceci, avant que son bébé ne reçoive ses vaccins. Pour plus d'informations concernant les vaccins, voir paragraphe sur la vaccination à la rubrique « Avertissements et précautions ».

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Yuflyma peut avoir une influence mineure sur l'aptitude de votre enfant à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Yuflyma.

### **YUFLYMA contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmole de sodium (23 mg) par dose de 0,4 ml ; c'est-à-dire qu'il est

essentiellement « sans-sodium ».

### 3. Comment utiliser Yuflyma

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien, en cas de doute.

Les doses recommandées d'Yuflyma pour chacune des indications approuvées sont présentées dans le tableau ci-dessous. Votre médecin pourra prescrire un autre dosage d'Yuflyma si votre enfant a besoin d'une dose différente.

<b>Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Enfants, adolescents et adultes 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</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Enfants, adolescents et adultes 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>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</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 une semaine sur deux.	Sans objet
Enfants et adolescents âgés 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 une semaine sur deux.	Sans objet

<b>Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant 40 kg et plus	Première dose de 80 mg, suivie de 40 mg deux semaines plus tard.	Le médecin de votre enfant pourra augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou à

	<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>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux</p>	80 mg toutes les deux semaines.
Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant moins de 40 kg	<p>Première dose de 40 mg, suivie 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>Ensuite, la dose habituelle est de 20 mg une semaine sur deux</p>	Le médecin de votre enfant pourra augmenter la dose à 20 mg toutes les semaines

<b>Uvéite non infectieuse</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Schéma posologique</b>	<b>Remarque</b>
Enfants et adolescents à partir de 2 ans et pesant moins de 30 kg	20 mg toutes les deux semaines	Le médecin 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. Yuflyma est recommandé en association au méthotrexate.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans pesant au moins 30 kg	40 mg toutes les deux semaines	Votre médecin peut 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. Yuflyma est recommandé en association au méthotrexate.

### **Mode et voie d'administration**

Yuflyma est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

**Des instructions détaillées sur comment s'injecter Yuflyma sont fournies à la rubrique 7 « Instructions d'utilisation ».**

**Si vous avez utilisé plus de Yuflyma que vous n'auriez dû**

Si vous avez injecté accidentellement Yuflyma plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit,

contactez votre médecin ou pharmacien et dites-lui que votre enfant en a pris plus. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

### **Si vous oubliez d'utiliser Yuflyma**

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Yuflyma dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'avez pas oublié une dose.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Yuflyma**

La décision d'arrêter d'utiliser Yuflyma doit être discutée avec votre médecin. Les symptômes de votre enfant peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart sont légers ou peu importants. Cependant certains peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir au moins encore 4 mois après la dernière injection de Yuflyma.

### **Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants**

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réactions allergiques
- gonflement de la face, des mains, des pieds
- gêne respiratoire, gêne en avalant
- essoufflement au cours de l'activité physique ou en position allongée ou gonflement des pieds

### **Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants**

- signes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- toux
- fourmillements
- engourdissement
- vision double
- faiblesse des bras ou des jambes
- « bouton » ou plaie ouverte qui ne cicatrise pas
- signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec Yuflyma.

### **Très fréquents** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaisons)

- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie)
- maux de tête
- douleur abdominale
- nausées et vomissements
- rash
- douleur musculo-squelettique

**Fréquents** (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
- infection urinaires
- infections fongiques
- infections articulaires
- tumeurs bénignes
- cancer de la peau
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière)
- déshydratation
- troubles de l'humeur (y compris dépression)
- anxiété
- sommeil difficile
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement
- migraine
- compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes)
- troubles de la vision
- inflammation oculaire
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux
- vertiges (sensation d'étourdissement ou de tête qui tourne)
- sensation de battements de cœur rapides
- hypertension
- bouffées de chaleur
- hématomes (accumulation de sang en dehors des vaisseaux sanguins)
- toux
- asthme
- souffle court
- saignement gastro-intestinal
- dyspepsie (indigestion, ballonnements, brûlures gastrique)
- reflux acide
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sècheresse oculaire et de la bouche)
- démangeaisons
- éruptions cutanées avec démangeaisons
- ecchymose
- 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 (gonflement)
- fièvre
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes
- mauvaise cicatrisation

**Peu fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections opportunistes (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée)
- infections neurologiques (y compris méningite virale)
- infections oculaires
- infections bactériennes
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin)
- cancer
- cancer affectant le système lymphatique
- mélanome
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (se présentant le plus souvent comme une sarcoïdose)
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins)
- tremblements (frissons)
- neuropathie (maladie des nerfs)
- accident vasculaire cérébral
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que palpitations
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un œdème des chevilles
- crise cardiaque
- poche dans la paroi d'une grosse artère, inflammation et caillot dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation)
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon)
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale)
- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos
- difficulté à avaler
- œdème du visage (gonflement du visage)
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire
- stéatose du foie
- sueurs nocturnes
- cicatrice
- faiblesse musculaire anormale
- lupus érythémateux disséminé (y compris inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes)
- sommeil interrompu
- impuissance
- inflammations

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse)
- réactions allergiques sévères avec choc
- sclérose en plaques
- troubles neurologiques tels qu'inflammation du nerf oculaire et syndrome de Guillain-Barré pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps
- arrêt de la fonction de pompage du cœur
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons)
- perforation intestinale (trou dans l'intestin)
- hépatite
- réactivation du virus de l'hépatite B
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps)
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau)
- syndrome de Stevens-Johnson (les symptômes précoces incluent malaise, fièvre, maux de tête et rash)
- œdème du visage (gonflement du visage) avec réactions allergiques
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau)
- syndrome type lupus
- angioedème (gonflement localisé de la peau)
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec 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 Yuflyma ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examen sanguins. Ils incluent :

**Très fréquents** (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

**Fréquents** (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 faibles de potassium dans le sang

**Peu fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- taux élevée 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 à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Yuflyma**

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 et l'emballage 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 de Yuflyma peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant une durée maximale de 31 jours, en la protégeant de la lumière. Après avoir été retirée du réfrigérateur pour être conservée à température ambiante, la seringue **doit être utilisée dans les 31 jours ou jetée**, même si elle est remise au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle la seringue a été retirée la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle elle doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Yuflyma**

La substance active est l'adalimumab.

Les autres composants sont : acide acétique, acétate de sodium trihydraté, glycine, polysorbate 80, et eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente Yuflyma en seringue préremplie et contenu de l'emballage extérieur**

Yuflyma 20 mg, solution injectable en seringue préremplie est présenté sous forme de solution stérile de 20 mg d'adalimumab dissous dans 0,2 ml de solution.

La seringue préremplie de Yuflyma est une seringue en verre contenant une solution d'adalimumab. La boîte de 2 seringues préremplies est fournie avec 2 tampons d'alcool.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
1062 Budapest  
Hongrie

### **Fabricant**

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7  
City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60  
Irlande

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Allemagne

Nuvisan France SARL  
2400, Route des Colles,  
06410, Biot,  
France

Midas Pharma GmbH  
Rheinstr. 49,  
55218 Ingelheim,  
Allemagne

KYMOS S.L.  
Ronda Can Fatjó, 7B.  
08290 Cerdanyola del Vallès,  
Barcelona,  
Espagne

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**

**Lietuva**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418

**България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 231 0493

**Česká republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Danmark**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tlf: +36 1 231 0493

**Deutschland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**España**

Kern Pharma, S.L.  
Tel: +34 93 700 2525

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

**France**

Celltrion Healthcare France SAS  
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Sími: +36 1 231 0493

**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  
Tel: +39 0247927040

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418

**Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Malta**

Mint Health Ltd.  
Tel: +356 2093 9800

**Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 888 7300

**Norge**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tlf: +36 1 231 0493

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 1 97 99 860

**Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Portugal**

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,  
Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 214 200 290

**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Puh/Tel: +36 1 231 0493

**Sverige**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Τηλ: +357 22741741

Tel: +36 1 231 0493

**Latvija**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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

**7. Instructions d'utilisation**

- Les instructions suivantes expliquent comment injecter à votre enfant Yuflyma en injection sous-cutanée avec la seringue préremplie. Tout d'abord, veuillez lire attentivement toutes les instructions et les suivre étape par étape.
- Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous indiquera comment effectuer l'injection.
- **Ne faites pas** l'injection à votre enfant si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection.
- Après un entraînement approprié, l'injection pourra être effectuée par votre enfant ou par une autre personne, par exemple un membre de votre famille ou un ami.
- Chaque seringue préremplie est utilisée pour une seule injection.

## Seringue préremplie de Yuflyma

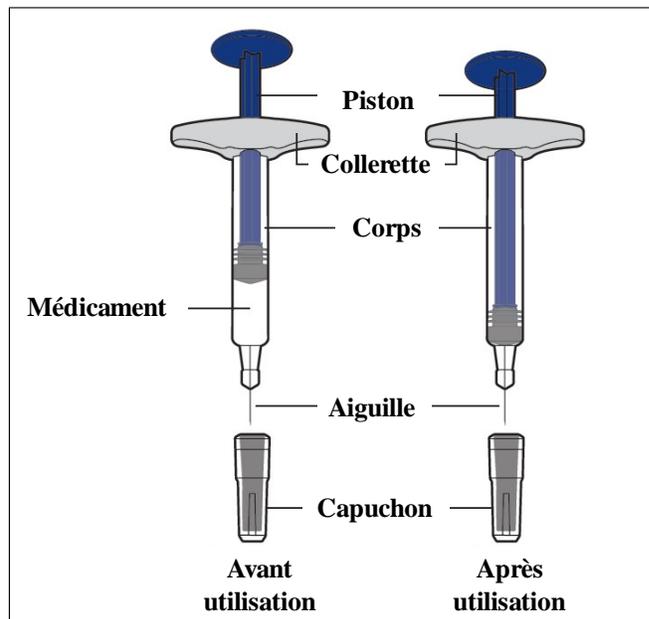


Figure A

### N'utilisez pas la seringue préremplie si :

- elle est fissurée ou endommagée.
- la date d'expiration est dépassée.
- elle est tombée sur une surface dure.

**Ne retirez le capuchon de l'aiguille que juste avant l'injection. Tenir Yuflyma hors de la vue et de la portée des enfants.**

### 1. Rassemblez le matériel pour l'injection

- Préparez une surface plane et propre comme une table ou un plan de travail, dans une zone bien éclairée.
- Retirez la seringue préremplie de la boîte conservée dans votre réfrigérateur.
  - Tenez le corps de la seringue préremplie lorsque vous la retirez de la boîte. **Ne pas** toucher la tige du piston et le capuchon.
- Assurez-vous que vous avez le matériel suivant :

- Seringue préremplie
- Tampon d'alcool

#### **Non inclus dans l'emballage :**

- Boule de coton ou compresse
- Pansement adhésif
- Conteneur pour objets tranchants

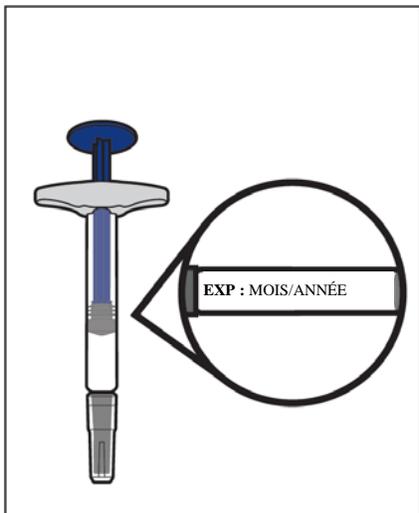


Figure B

## 2. Inspectez la seringue préremplie

- a. Assurez-vous que vous avez le bon médicament (Yuflyma) et la bonne posologie.
- b. Observez la seringue préremplie et assurez-vous qu'elle n'est pas fissurée ou endommagée.
- c. Vérifiez la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue préremplie.

N'utilisez pas la seringue préremplie si :

- elle est fissurée ou endommagée.
- la date d'expiration est dépassée.
- elle est tombée sur une surface dure.

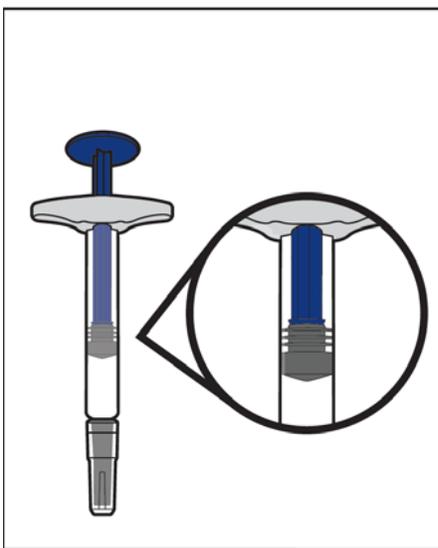


Figure C

## 3. Inspectez le médicament

- a. Observez le médicament et vérifiez que le liquide est limpide, incolore à brun pâle, et sans particules.
  - **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si le liquide est décoloré (jaune ou brun foncé), trouble ou avec des particules.
  - Vous pourriez voir des bulles d'air dans le liquide. C'est normal.

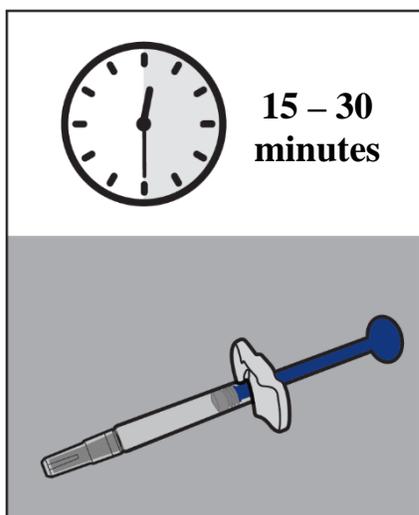


Figure D

## 4. Attendez 15 à 30 minutes

- a. Laissez la seringue préremplie à température ambiante pendant 15 à 30 minutes afin de lui permettre de se réchauffer.
  - **Ne pas** réchauffer la seringue préremplie en utilisant des sources de chaleur comme de l'eau chaude ou un micro-ondes.

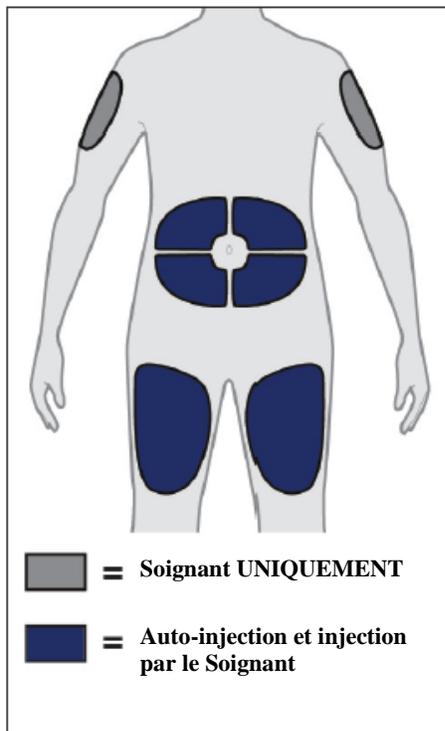


Figure E

## 5. Choisissez un site d'injection approprié

### a. Vous pouvez injecter :

- sur le devant de vos cuisses ou
- le ventre (abdomen) de votre enfant à au moins 5 cm (2 pouces) de votre nombril
- sur la zone extérieure du haut du bras (UNIQUEMENT si vous êtes un aidant).

- **Ne pas** injecter dans la peau située dans les 5 cm (2 pouces) autour de votre nombril, ou si la peau est rouge, dure, sensible, lésée, contusionnée, ou si elle présente des cicatrices.
- Si votre enfant souffre de psoriasis, **ne pas** injecter directement dans une zone surélevée épaissie, rouge ou squameuse ou dans des lésions sur votre peau.
- **N'injectez pas** le médicament à travers vos vêtements.

### b. Alternez le site d'injection à chaque nouvelle administration d'une injection. Chaque nouveau site d'injection doit être à une distance d'au moins 3 cm (1,2 pouces) du site d'injection que vous avez précédemment utilisé.

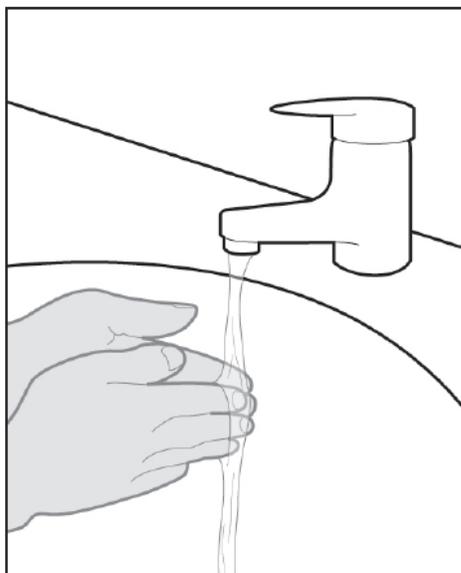


Figure F

## 6. Lavez-vous les mains.

- ### a. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et séchez-les soigneusement.

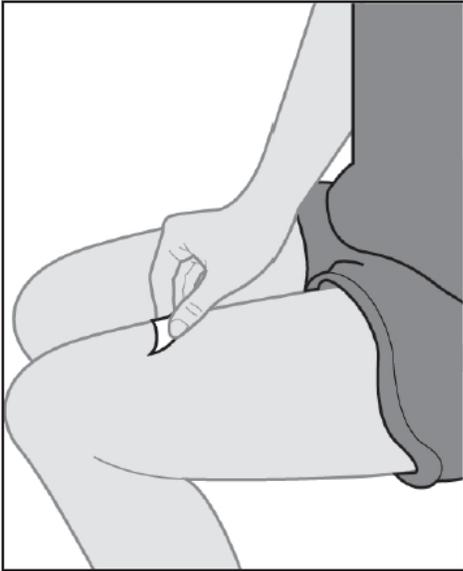


Figure G

## 7. Nettoyez le site d'injection

- a. Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool en appliquant un mouvement circulaire.
  - b. Laissez sécher la peau avant l'injection.
- **Ne soufflez pas** sur le site d'injection et ne le touchez plus avant d'administrer l'injection.

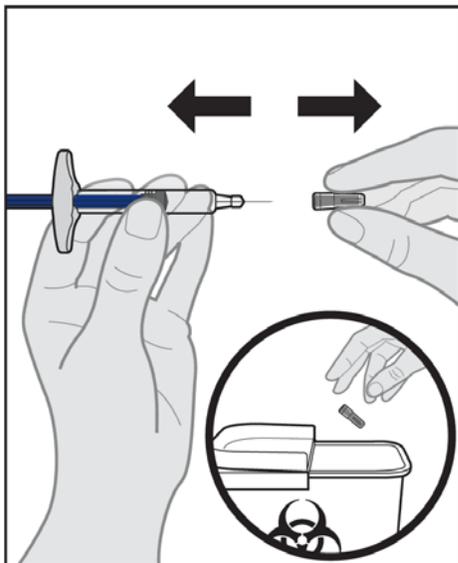


Figure H

## 8. Retirez le capuchon

- a. Retirez le capuchon en tenant le corps de la seringue préremplie d'une main. Retirez doucement le capuchon en tirant directement avec l'autre main.
- **Ne tirez** à aucun moment sur la tige du piston.
  - **Ne retirez pas** le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le produit.
  - **Ne touchez pas** l'aiguille. Cela peut entraîner une blessure par piqûre d'aiguille.
  - **Ne remplacez pas** le bouchon sur la seringue préremplie. Jetez le capuchon immédiatement dans le conteneur pour objets tranchants.

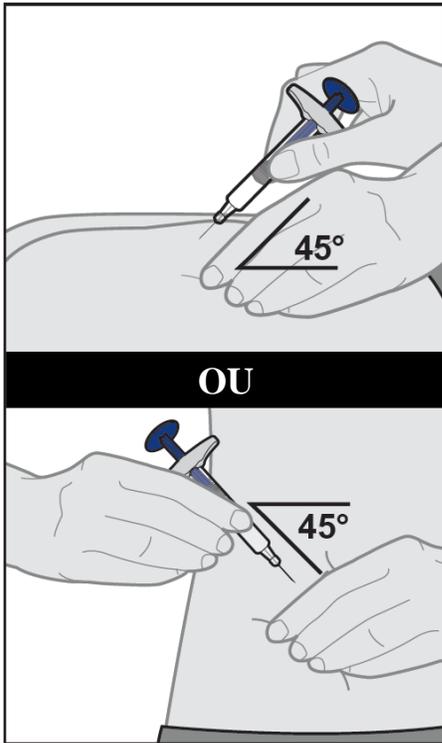


Figure I

**9. Insérez la seringue préremplie dans le site d'injection**

- a. D'une main, pincez doucement un pli de peau au site d'injection.
- b. En tenant le corps de la seringue préremplie, insérez l'aiguille complètement dans le pli de la peau en suivant un angle d'environ 45 degrés en appliquant un mouvement rapide « de fléchette ».

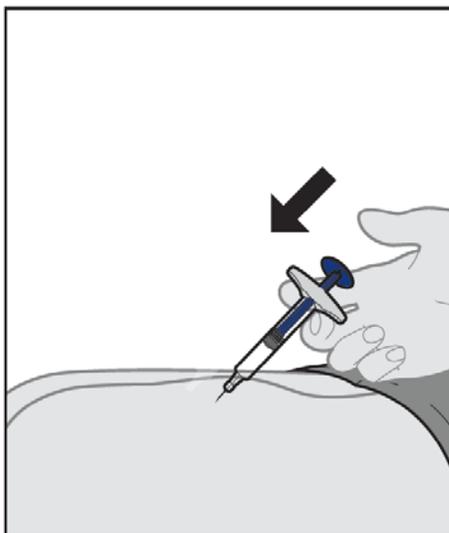


Figure J

**10. Administrez l'injection**

- a. Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau pincée.
  - b. Poussez lentement sur le piston vers le bas jusqu'à ce que tout le liquide soit injecté et que la seringue soit vide.
- **Ne pas** changer la position de la seringue préremplie une fois que l'injection a commencé.

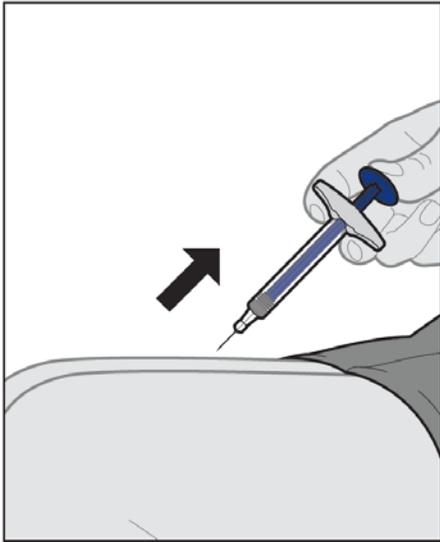


Figure K

**11. Retirez la seringue préremplie du site d'injection et soignez le site d'injection**

- a. Lorsque la seringue préremplie est vide, retirez la seringue préremplie de votre peau en suivant le même angle que pour l'insertion.
- b. Soignez le site d'injection en appuyant délicatement, sans frotter, une boule de coton ou une gaze sur le site et en appliquant un pansement adhésif, si nécessaire. Un saignement peut survenir.

- **Ne pas réutiliser** la seringue préremplie.
- **Ne pas** toucher ou remettre le capuchon sur l'aiguille.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.

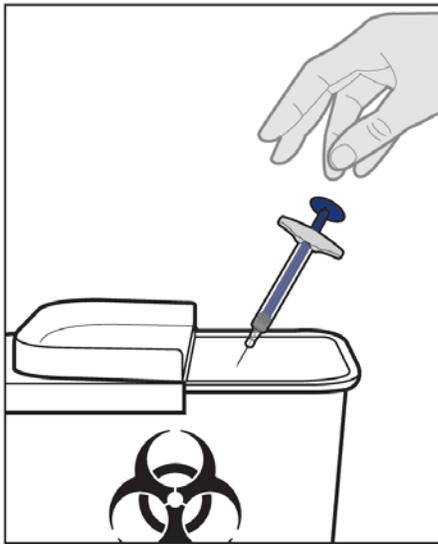


Figure L

**12. Éliminez la seringue préremplie**

- **Ne remplacez pas** le capuchon sur la seringue préremplie.
  - a. Jetez la seringue préremplie dans un conteneur spécial d'élimination des objets tranchants comme indiqué par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.
  - b. Le capuchon, le tampon d'alcool, la boule de coton ou la compresse, le blister et l'emballage peuvent être placés dans vos ordures ménagères.
- Conservez toujours la seringue préremplie et le conteneur spécial pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.