

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

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ 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

Kromea 40 mg, solution injectable en seringue préremplie.

Kromea 40 mg, solution injectable en stylo prérempli.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kromea 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

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

Kromea 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (pour injection).

Solution limpide, incolore.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Kromea en association au méthotrexate est indiqué pour :

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

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

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

## Arthrite juvénile idiopathique

### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

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

### *Arthrite liée à l'enthésite*

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

## Spondyloarthrite axiale

### *Spondylarthrite ankylosante (SA)*

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

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

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

## Rhumatisme psoriasique

Kromea est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré que l'adalimumab ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore les capacités fonctionnelles.

## Psoriasis

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

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

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

## Maladie de Crohn

Kromea 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

Kromea 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

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

#### Uvéite

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

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

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

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

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

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

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

#### Posologie

##### *Polyarthrite rhumatoïde*

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

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

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

D'autres présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

### Interruption du traitement

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

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

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

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

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

### *Psoriasis*

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

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

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

D'autres présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

### *Maladie de Crohn*

Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Kromea est de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (administrés sous forme de 4 injections de 40 mg par jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), 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 Kromea et si les

signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Kromea pourra être réadministré. 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 Kromea 40 mg toutes les deux semaines est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d' Kromea toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.

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

D'autres présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

#### *Rectocolite hémorragique*

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

D'autres présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

#### *Uvée*

Chez les patients adultes atteints d'uvéite, la posologie recommandée d'Kromea 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 Kromea peut être débuté en association avec une corticothérapie et/ou avec d'autres traitements immunomodulateurs non biologiques. La dose de corticoïdes associée peut être progressivement diminuée conformément à la pratique clinique, en débutant deux semaines après l'instauration du traitement par Kromea.

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

D'autres présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

#### Populations particulières

### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

### *Insuffisants rénaux et/ou hépatiques*

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

### *Population pédiatrique*

#### Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 2 ans

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

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

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

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

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

D'autres présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

#### Arthrite liée à l'enthésite

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

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

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

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

D'autres présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

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

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

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

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

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

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

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

D'autres présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

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

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

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



poids du patient	dose d'induction	dose d'entretien à partir de la semaine 4
	d'induction plus élevée peut être plus important, la posologie suivante peut être utilisée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg en semaine 0 et 80 mg en semaine 2</li> </ul>	

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 d'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication.

D'autres présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

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

La posologie recommandée d'Kromea pour les enfants et les adolescents atteints d'uvéite à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (tableau 5). Kromea 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 d'Kromea chez les enfants et les adolescents atteints d'uvéite**

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

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

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Kromea 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 présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

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

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

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

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

#### Mode d'administration

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

D'autres présentations d'Kromea sont disponibles.

### **4.3 Contre-indications**

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

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

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

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

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, la dénomination du médicament (voir rubrique 1) 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 Kromea. 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 Kromea ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées. Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, par exemple histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Kromea 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 Kromea doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, l'administration d'Kromea 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 Kromea 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 les essais cliniques sont : pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie. Des cas d'infections nécessitant une hospitalisation ou ayant une issue fatale ont été rapportés.

### *Tuberculose*

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

Avant l'instauration du traitement par Kromea, 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 Kromea 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 Kromea.

Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'instauration d'Kromea 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, fièvre, apathie), pendant ou après le traitement par Kromea.

### *Autres infections opportunistes*

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

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

### Réactivation d'hépatite B

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

### Evénements neurologiques

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

### Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves associées à l'adalimumab ont rarement été rapportées et des réactions allergiques non graves imputables à l'adalimumab ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportés, après administration d'adalimumab. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'adalimumab 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 adalimumab doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Kromea ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8).

Il n'existe pas d'études chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez lesquels le traitement par adalimumab est poursuivi après le développement d'un cancer. En conséquence, une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par Kromea (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 Kromea. 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 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 Kromea. L'arrêt du traitement par Kromea devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies sanguines significatives seront confirmées.

### Vaccinations

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

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

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

### Insuffisance cardiaque congestive

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

## Occlusion du grêle

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

## Sujets âgés

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

## Population pédiatrique

Voir Vaccinations ci-dessus.

## Excipients à effet notoire

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

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

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

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

L'association d'Kromea et d'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 et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Kromea.

### Grossesse

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

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

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

En raison de son effet inhibiteur sur le  $\text{TNF}\alpha$ , 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 de la mère durant la grossesse.

### Allaitement

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

Les études cliniques menées chez des patients souffrant d'hidradénite suppurée dans cette section sont uniquement incluses pour des raisons de santé publique. Toutefois, veuillez noter que Kromea n'est ni destiné ni autorisé pour le traitement de l'hidradénite suppurée.

##### 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 (spondyloarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis, d'hidrosadénite suppurée et d'uvéite. Les études contrôlées pivots portaient sur 6 089 patients ayant reçu de l'adalimumab et 3 801 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée.

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

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

Des effets indésirables graves ont été rapportés avec 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'Kromea.

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.

Ce médicament n'est plus autorisé

**Tableau 6**  
**Effets indésirables**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Infections et infestations*	Très fréquent	Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhino-pharyngite et pneumonie herpétique)
	Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe), infections intestinales (y compris gastro-entérite virale), infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona), infections de l'oreille, infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires), infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale), infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite), infections fongiques, infections articulaires
	Peu fréquent	Infections neurologiques (y compris méningite virale), infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmosse et 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 neuroendocrine cutané) <sup>1)</sup>
Affections hématologiques	Très fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
et du système lymphatique*		agranulocytose), anémie
	Fréquent	Leucocytose, thrombocytopénie
	Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique
	Rare	Pancytopénie
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité, allergies (y compris allergie saisonnière)
	Peu fréquent	Sarcoïdose <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 vasculaire cérébral <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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		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> , arythmies, insuffisance cardiaque congestive
	Rare	Arrêt cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, bouffées de chaleur. ��matomes.
	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, pneumopathie, épanchement pleural <sup>1)</sup>
	Rare	Fibrose pulmonaire <sup>1)</sup>
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées et vomissements
	Fréquent	Hémorrhagie gastro-intestinale, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, syndrome de Gougerot-Sjögren

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Peu fréquent	Pancréatite, dysphagie, œdème du visage
	Rare	Perforation intestinale <sup>1)</sup>
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Elévation des enzymes hépatiques
	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, alopecie <sup>1)</sup> , prurit
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes, cicatrice
	Rare	Erythème polymorphe <sup>1)</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , angioedème <sup>1)</sup> , vascularite cutanée <sup>1)</sup> , réaction lichénoïde cutanée <sup>1)</sup> .
	Fréquence indéterminée	Aggravation des symptômes de dermatomyosite <sup>1)</sup>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques
	Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique)
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse, lupus érythémateux disséminé
	Rare	Syndrome type lupus <sup>1)</sup> .

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale, hématurie
	Peu fréquent	Nycturie
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Troubles de la fonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	Très fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection)
	Fréquent	Douleur thoracique, œdème, Fièvre <sup>1)</sup>
	Peu fréquent	Inflammation
Investigations*	Fréquent	Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques (incluant un allongement du temps de céphaline activé), positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin), augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase
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

### Hidrosadénite suppurée (HS)

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

## Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patient-années lors des études avec 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 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 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 adalimumab dans l'uvéite pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec adalimumab d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, d'hydrosadénite suppurée, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'uvéite, un taux (intervalle de confiance à 95 %) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 6,8 (4,4 – 10,5) pour 1 000 patient-années parmi les 5 291 patients traités par adalimumab, a été observé *versus* un taux de 6,3 (3,4 – 11,8) pour 1 000 patient-années parmi les 3 444 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 4,0 mois pour les patients traités par adalimumab et de 3,8 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance à 95 %) de cancers de la peau non mélanomes était de 8,8 (6,0 – 13,0) pour 1 000 patient-années pour les patients traités par adalimumab et de 3,2 (1,3 – 7,6) pour 1 000 patient-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, 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 3441 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.

#### *Evénements hépatobiliaires*

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique avec une période de contrôle de 4 à 104 semaines, des élévations d'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 d'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans et les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, des élévations d'ALAT  $\geq 3 \times$  LSN sont survenues chez 6,1 % des patients traités par adalimumab et chez 1,3 % des patients du groupe contrôle. La plupart des élévations d'ALAT sont survenues dans le cadre d'une utilisation concomitante de méthotrexate. Aucune élévation d'ALAT  $\geq 3 \times$  LSN n'est survenue au cours de l'essai de phase III d'adalimumab chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 à < 4 ans.

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

Dans l'essai clinique de phase III d'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 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 d'adalimumab chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

Kromea est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site 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 et de rectocolite hémorragique 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 3000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité et le profil de sécurité de l'adalimumab ont été évalués dans cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle. Certains patients ont été traités pendant 120 mois.

L'étude I sur la PR a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un 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	Etude I <sup>a**</sup> sur la PR		Etude II <sup>a**</sup> sur la PR		Etude III <sup>a**</sup> sur la PR	
	Placebo/ n=60	MTX <sup>c</sup> / Adalimumab <sup>b</sup> n=63	Placebo n=110	Adalimumab <sup>b</sup> n=113	Placebo/ n=200	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=207
ACR 20						
6 mois	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mois	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mois	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mois	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mois	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mois	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

<sup>a</sup> Etude I sur la PR à 24 semaines, étude II sur la PR à 26 semaines et étude III sur la PR à 24 et 52 semaines

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

<sup>c</sup> MTX = méthotrexate

<sup>\*\*</sup>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 $\chi^2$ <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 %	61,5 %	< 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

- 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.
- 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
- 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 de 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 ( $\text{DAS 28 (CRP)} < 2,6$ ) comparativement à 20,6 % des patients ayant reçu le méthotrexate seul et 23,4 % des patients ayant reçu de 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 de 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 2 semaines	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % <sup>b</sup> )	Valeur de p
Score total	2,7	0,1	2,6 (1,4 ; 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Score d'érosion	1,6	0,0	1,6 (0,9 ; 2,2)	< 0,001
Score de pincement articulaire (JSN <sup>d</sup> )	1,0	0,1	0,9 (0,3 ; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> méthotrexate

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

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

<sup>d</sup> JSN Joint Space Narrowing

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

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

	MTX n = 257 (intervalle de confiance à 95 %)	Adalimumab n = 274 (intervalle de confiance à 95 %)	Adalimumab/ MTX n = 268 (intervalle de confiance à 95 %)	Valeur de p <sup>a</sup>	Valeur de p <sup>b</sup>	Valeur de p <sup>c</sup>
Score total	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 de 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 52<sup>ème</sup> semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'adalimumab ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6<sup>e</sup> mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'adalimumab, avec des valeurs des composantes physiques (PCS) statistiquement significatives, ainsi que des scores de douleur et de vitalité statistiquement significatifs pour la dose de 40 mg toutes les deux semaines. Dans les trois études dans lesquelles elle a été prise en compte (études I, III et IV sur la PR), on a observé une diminution statistiquement significative de la fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle de traitement pour maladie chronique (FACIT).

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

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

#### *Arthrite juvénile idiopathique (AJI)*

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

La tolérance et l'efficacité d'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 d'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 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 11 présente la distribution des patients par âge et doses minimales, médianes et maximales reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert.

**Tableau 11**  
**Distribution des patients par âge et doses d'adalimumab reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert**

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

Les patients présentant une réponse ACR 30 pédiatrique en semaine 16 étaient éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle (DA) et ils ont reçu de l'adalimumab à raison de 24 mg/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 12**  
**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 de l'adalimumab pendant toute l'étude. Dix-neuf patients dont 11 du groupe d'âge de 4 à 12 ans et 8 du groupe d'âge de 13 à 17 ans ont été traités pendant 6 ans ou plus.

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

## AJIp II

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude en ouvert, multicentrique chez 32 enfants (âgés de 2 à 4 ans ou âgés de 4 ans et plus, de poids < 15 kg) présentant une AJI polyarticulaire modérément à sévèrement active. Les patients ont reçu de l'adalimumab à la dose de 24 mg/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 ACR30 Pédiatrique était de 93,5 % et de 90,0 %, respectivement, en utilisant les données observées. La proportion de patients avec ACR50/70/90 Pédiatrique à la semaine 12 et à la semaine 24 était de 90,3 %/ 61,3 %/38,7 % et 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivement. Parmi ceux ayant répondu (ACR 30 Pédiatrique) à la semaine 24 ( $n=27$  sur les 30 patients), la réponse ACR 30 Pédiatrique était maintenue jusqu'à 60 semaines dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui ont reçu de l'adalimumab durant toute cette période. Globalement, 20 patients ont été traités pendant 60 semaines ou plus.

### Arthrite liée à l'enthésite

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

### *Spondyloarthrite axiale*

#### Spondylarthrite ankylosante (SA)

L'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines, a été évalué dans deux études randomisées, en double-aveugle, 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 DMARD's et 37 (9,4 %) patients par des glucocorticoïdes. La période en aveugle a été suivie d'une période en ouvert pendant laquelle les patients recevaient 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en sous-cutané pendant 28 semaines supplémentaires. Les sujets (n = 215, 54,7 %) qui n'étaient pas répondeurs à l'ASAS 20 aux semaines 12, 16 ou 20 ont été traités prématurément en ouvert par 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en sous-cutané, et ont été ultérieurement considérés comme non-répondeurs dans les analyses statistiques de la phase 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 13).

**Tableau 13**  
**Réponses d'efficacité de l'étude SA contrôlée contre placebo – Etude I**  
**Réduction des signes et symptômes**

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

\*\*\*, \*\* Statistiquement significatif à  $p < 0.001$ ,  $< 0.01$  pour toutes les comparaisons entre adalimumab et le placebo aux semaines 2, 12 et 24

<sup>a</sup> Assessments in Ankylosing Spondylitis

<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.

#### Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

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

#### Étude nr-axSpA I

Dans l'étude nr-axSpA I, l'adalimumab administré à la dose de 40 mg toutes les 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 de l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines par voie

sous-cutanée pendant 144 semaines supplémentaires. Les résultats à la semaine 12 ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de nr-axSpA active chez les patients traités par adalimumab comparativement au placebo (tableau 14).

**Tableau 14**  
**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 N=91</b>
ASAS <sup>a</sup> 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS Rémission Partielle	5 %	16 %*
BASDAI <sup>b</sup> 50	15 %	35 %**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS Maladie inactive	4 %	24 %***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> IRM des sacro-iliaques <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC IRM du rachis <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>j</sup> n = 82 placebo et n = 85 adalimumab

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

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

#### Inhibition de l'inflammation

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

#### Qualité de vie et capacités fonctionnelles

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

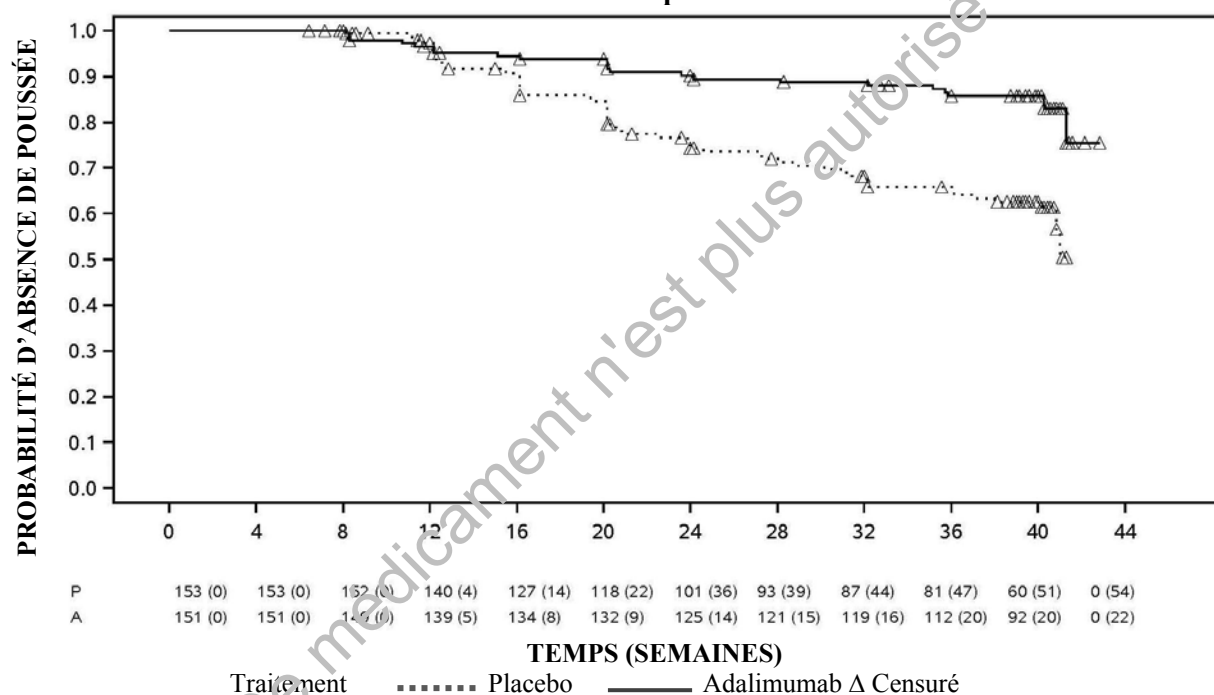
#### Étude nr-axSpA II

673 patients atteints de nr-axSpA active (le score initial moyen d'activité de la maladie [BASDAI] était de 7,0) qui avaient présenté une réponse insuffisante à  $\geq 2$  AINS ou une intolérance ou une contre-indication aux AINS ont été inclus dans la période en ouvert de l'étude nr-axSpA II au cours de laquelle ils ont reçu 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 sacro-iliaques ou du rachis ou un taux élevé de hs-CRP. Les patients ayant obtenu une rémission prolongée pendant au moins 12 semaines (N = 305) (ASDAS < 1,3 aux semaines 16, 20, 24 et 28) au cours de la période en ouvert ont ensuite été randomisés soit pour poursuivre le traitement par adalimumab 40 mg toutes les deux semaines (N = 152) soit pour recevoir un placebo (N = 153) pendant 40 semaines supplémentaires dans le cadre d'une période en double aveugle, contrôlée contre placebo (durée totale de l'étude : 68 semaines). Les patients présentant une poussée de la maladie au cours de la période en double aveugle étaient autorisés à recevoir un traitement de secours par adalimumab 40 mg toutes les deux semaines pendant au moins 12 semaines.

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

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



Remarque : P = Placebo (Nombre de patients à risque (Nombre de poussées)) ; A = Adalimumab (Nombre de patients à risque (Nombre de poussées)).

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

À la semaine 68, les patients recevant un traitement continu par Kromea 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 15).

**Tableau 15**  
**Réponse d'efficacité dans la période contrôlée contre placebo de l'étude nr-axSpA II**

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

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

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

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

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

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

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

**Tableau 16 : Réponse ACR des études contrôlées contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)**

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

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

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

N/A non applicable

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

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

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

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

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

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

### *Psoriasis*

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

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

L'étude II sur le psoriasis (CHAMPION) a comparé l'efficacité et la tolérance d'adalimumab à celles du méthotrexate et d'un placebo chez 271 patients. Les patients ont reçu un placebo, une dose initiale de MTX à 7,5 mg, augmentée ensuite jusqu'à la semaine 12, la dose maximale étant de 25 mg, ou bien une dose initiale de 80 mg d'adalimumab suivie de 40 mg une semaine sur deux (en commençant une semaine après la semaine initiale) pendant 16 semaines. On ne dispose d'aucune donnée concernant la comparaison entre 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 17 et 18).

**Tableau 17**  
**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=814</b> <b>n (%)</b>
<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 18**  
**Étude II sur le psoriasis (CHAMPION) - Résultats d'efficacité à 16 semaines**

	<b>Placebo</b> <b>N=53</b> <b>n (%)</b>	<b>MTX</b> <b>N=110</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg 1 sem/2</b> <b>N=108</b> <b>n (%)</b>
<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.

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 d'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 de l'adalimumab ont atteint un PGA « clair » ou « pratiquement clair » pour les mains et/ou les pieds par rapport à ceux qui ont reçu le placebo (30,6 % versus 4,3 %, respectivement [ $p=0,014$ ]).

L'étude IV dans le psoriasis a comparé l'efficacité et la tolérance d'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 19). 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 19**  
**Etude IV sur le psoriasis - Résultats d'efficacité à 16, 26 et 52 semaines**

Critères	Semaine 16 contrôlée <i>versus</i> placebo		Semaine 26 contrôlée <i>versus</i> placebo		Semaine 52 en ouvert
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg /2sem N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg /2sem N=109	Adalimumab 40 mg /2sem N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0 <sup>a</sup>	3.4	46.6 <sup>a</sup>	65.0
PGA-F clair/minimal et ≥ 2-grade d'amélioration (%)	2.9	29.7 <sup>a</sup>	6.9	48.9 <sup>a</sup>	61.3
Pourcentage de variation du NAPSI des ongles des mains total (%)	-7.8	-44.2 <sup>a</sup>	-11.5	-56.2 <sup>a</sup>	-72.2
<sup>a</sup> p< 0.001, adalimumab vs. placebo					

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

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

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

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

**Tableau 20 : 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 : clair/minimal <sup>c</sup>	15 (40.5 %)	23 (60.5 %)
<sup>a</sup> MTX = méthotrexate <sup>b</sup> p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg <i>versus</i> MTX. <sup>c</sup> p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg <i>versus</i> MTX.		

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

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

### Maladie de Crohn

La tolérance et l'efficacité d'adalimumab ont été évaluées chez plus de 1 500 patients ayant une maladie de Crohn active modérée à sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn [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)**

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

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

\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,01$

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

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

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

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

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

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

\*  $p < 0,001$  pour 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.

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

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

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

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

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

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

#### Résultats d'efficacité

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

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

**Tableau 24**  
**Etude sur la MC pédiatrique**  
**Rémission et réponse cliniques (PCDAI)**

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

**Tableau 25**  
**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 <math>p^1</math></b>
<b>Arrêt des corticoïdes</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Semaine 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semaine 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Arrêt des immunomodulateurs<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fermeture des fistules<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Semaine 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semaine 52	40,0 %	23,8 %	0,303

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

<sup>2</sup> Le traitement 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*

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 26.

**Tableau 26**  
**Réponse, rémission et cicatrisation de la muqueuse dans l'étude II sur la RCH**  
**(Pourcentage de patients)**

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

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

La réponse clinique est une diminution du score Mayo  $\geq 3$  points et  $\geq 50\%$  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 d'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 de l'adalimumab à la dose initiale de 80 mg puis de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'administration concomitante d'un immunosuppresseur non biologique à dose stable était autorisée.

L'étude UV I a évalué 217 patients présentant une 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.

### 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 27). Les deux études ont montré un effet précoce et durable sur le taux de rechute sous adalimumab comparativement au placebo (voir figure 2).



**Tableau 27**  
**Délai de survenue de la rechute dans les études UV I et UV II**

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

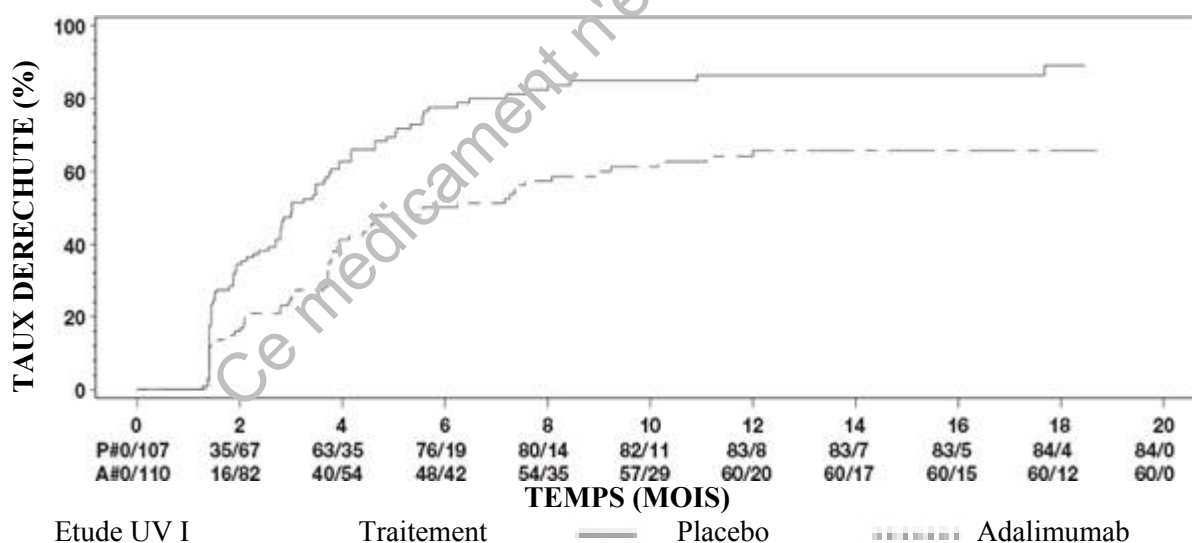
Remarque : La rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

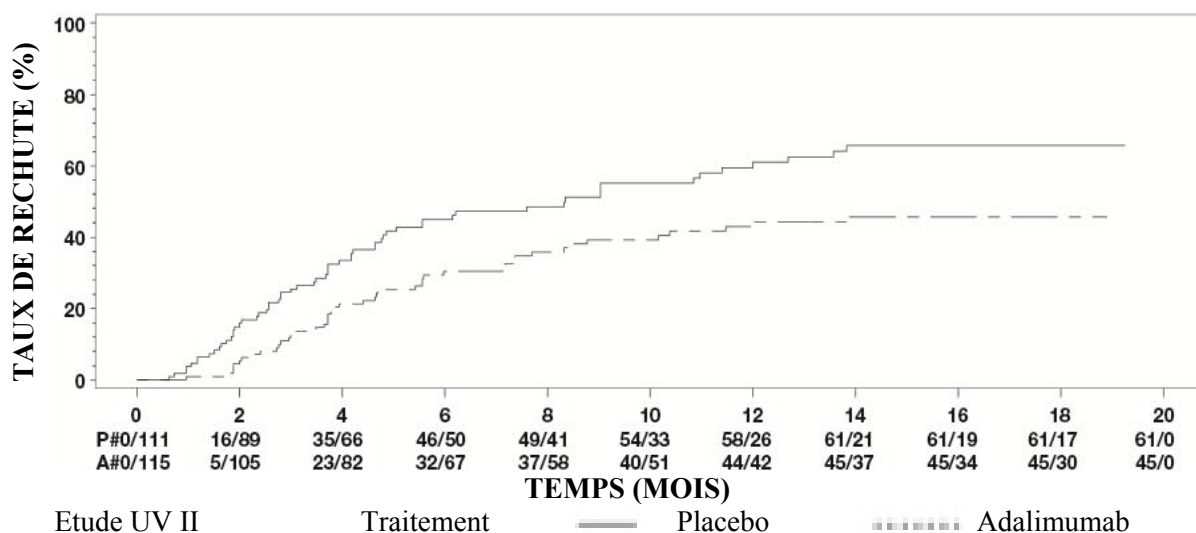
<sup>a</sup> HR pour l'adalimumab *versus* placebo par une analyse de régression à risque proportionnel ajusté sur le traitement.

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

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

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





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

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

Sur les 417 patients inclus dans l'extension à long-terme non contrôlée des études UV I et UV II, 46 patients ont été considérés inéligibles (par exemple en raison du développement 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 371 patients restants, 276 patients évaluable ont été traités pendant 78 semaines en ouvert par l'adalimumab. Sur la base des données observées, 222 (80,4 %) 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 184 (66,7 %) étaient en phase de quiescence sans corticoïdes. La meilleure acuité visuelle corrigée était soit améliorée soit maintenue (détérioration  $< 5$  lettres) pour 88,4 % des yeux évalués à la semaine 78. Parmi les patients sortis de l'étude avant la semaine 78, 11 % ont arrêté l'étude en raison d'événements indésirables et 5 % 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 d'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 d'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.

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

La tolérance et l'efficacité d'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

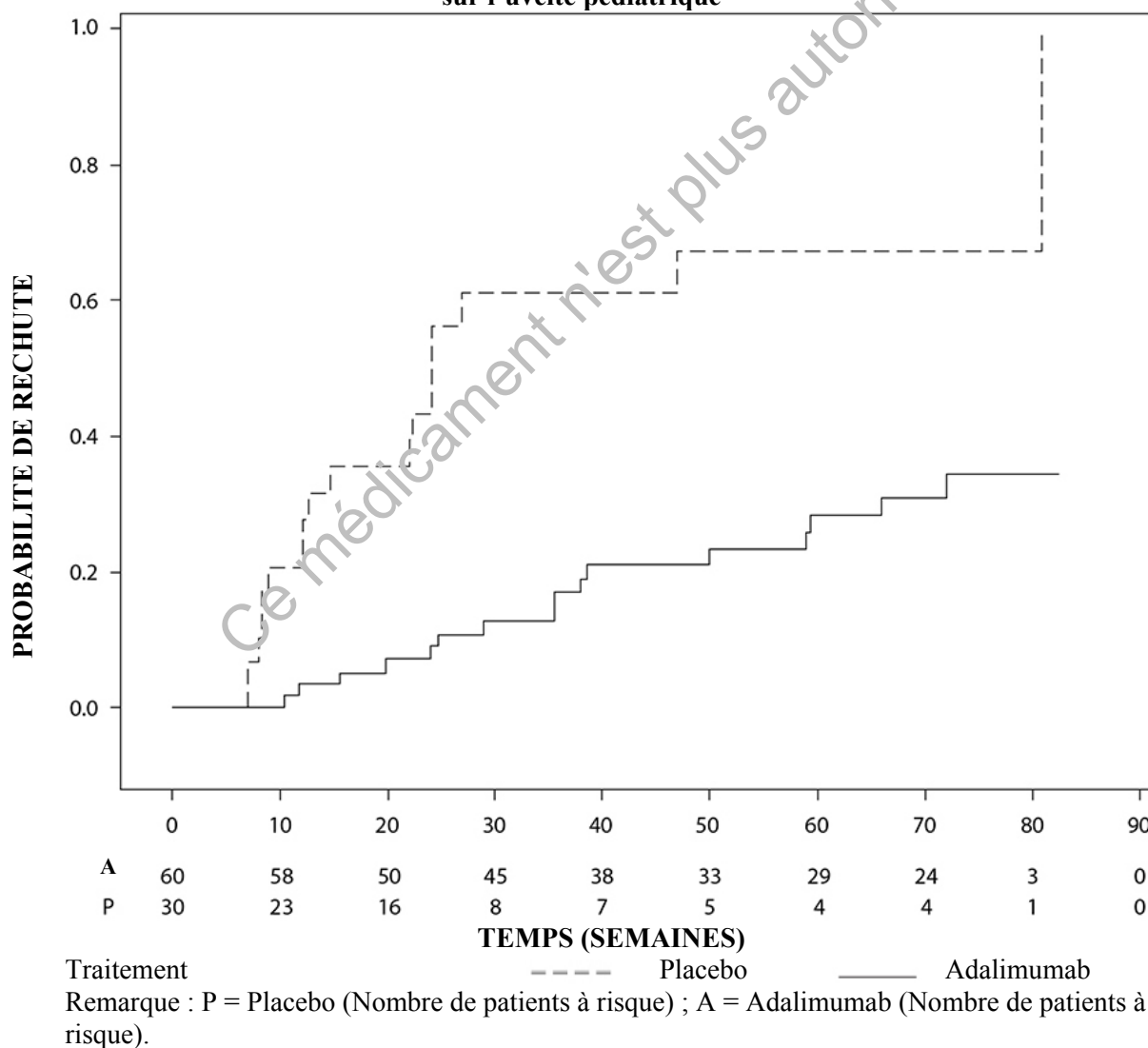
pesaient < 30 kg) ou 40 mg d'adalimumab (s'ils pesaient  $\geq$  30 kg) toutes les deux semaines en association avec leur dose initiale de méthotrexate.

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**



### Immunogénicité

Des anticorps anti-adalimumab peuvent se développer au cours du 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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption et distribution

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg, l'absorption et la distribution de l'adalimumab ont été lentes, le pic de concentration sérique étant atteint 5 jours environ après l'administration. La biodisponibilité absolue moyenne de l'adalimumab, estimée à partir de trois études, a été de 64 % après une dose sous-cutanée unique de 40 mg. Après administration de doses intraveineuses uniques variant de 0,25 à 10 mg/kg, les concentrations ont été proportionnelles à la dose. Après administration de doses de 0,5 mg/kg ( $\approx$  40 mg), les clairances étaient de 11 à 15 mL/heure, le volume de distribution ( $V_{ss}$ ) était compris entre 5 et 6,0 litre, 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  $\mu$ g/mL (sans méthotrexate) et de 8 à 9  $\mu$ g/mL (avec méthotrexate). Les concentrations sériques minimales d'adalimumab à l'état d'équilibre ont augmenté de façon à peu près dose-dépendante après l'administration par voie sous-cutanée de 20, 40 et 80 mg toutes les deux semaines et toutes les semaines.

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

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

Après administration sous-cutanée d'une dose de 24 mg/m<sup>2</sup> (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées à la semaine 24) a été de  $8,8 \pm 6,6$   $\mu$ g/mL lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de  $11,8 \pm 4,3$   $\mu$ g/mL en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

Après administration sous-cutanée de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines chez des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques, la concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre de l'adalimumab (moyenne  $\pm$  ET) à la semaine 68 était de  $8,0 \pm 4,6$   $\mu$ g/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 (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques chronique, la concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre de l'adalimumab (moyenne ± ET) était d'environ 7,4 ± 5,8 µg/mL (CV 79 %).

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 (± ET) de l'adalimumab obtenues à la semaine 4 ont été de 15,7 ± 6,6 µg/mL chez les patients de poids ≥ 40 kg (160/80 mg) et de 10,6 ± 6,1 µg/mL chez les patients de poids < 40 kg (80/40 mg).

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

Chez les patients adultes 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).

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

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

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

#### Élimination

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

#### Insuffisance hépatique ou rénale

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

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique dihydraté  
Phosphate disodique dihydraté  
Mannitol  
Chlorure de sodium  
Acide citrique monohydraté  
Citrates de sodium  
Polysorbate 80  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

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

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A 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.

La seringue préremplie ou le stylo prérempli peut être maintenu à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 14 jours maximum à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit être jeté.

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

### Kromeya 40 mg solution injectable en seringue préremplie

0,8 mL de solution en seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille fine 29G, de ½ pouce, avec un protège-aiguille sans latex, un bouchon de piston (caoutchouc synthétique), une collerette élargie pour les doigts et un protège-aiguille passif.

Boîtes de 2 seringues préremplies avec 2 tampons d'alcool.

Boîtes de 6 seringues préremplies avec 6 tampons d'alcool.

### Kromeya 40 mg solution injectable en stylo prérempli

0,8 mL de solution en stylo prérempli Physioject™ comprenant une seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille fine 29G, de ½ pouce, avec un protège-aiguille sans latex et un bouchon de piston (caoutchouc synthétique) Le stylo est un dispositif mécanique d'injection à usage unique, tenu à la main et jetable.

Boîtes de 2 stylos préremplis, avec 2 tampons d'alcool.

Boîtes de 2 stylos préremplis avec 6 tampons d'alcool.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Allemagne

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

Kromeya 40 mg, solution injectable en seringue préremplie

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromeya 40 mg, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

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

2 avril 2019

## **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 n'est plus autorisé



▼ 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

Kromeya 40 mg/0,8 mL, solution injectable pour usage pédiatrique

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (pour injection)

Solution limpide, incolore.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Arthrite juvénile idiopathique

##### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

Kromeya 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.

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

##### *Arthrite liée à l'enthésite*

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

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

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

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

Kromeya 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

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

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

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

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

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

### Posologie

#### Population pédiatrique

##### *Arthrite juvénile idiopathique*

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

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

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

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

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

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

D'autres présentations d'Kromeya peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

### Arthrite liée à l'enthésite

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

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

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

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

D'autres présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

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

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

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

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

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

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

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

D'autres présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

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

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

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

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

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

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

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

D’autres présentations d’Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

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

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

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

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

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

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

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Kromea 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 présentations d'Kromea peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient.

#### Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

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

#### Mode d'administration

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

D'autres présentations d'Kromea sont disponibles.

### **4.3 Contre-indications**

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

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

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

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

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, la dénomination du médicament (voir rubrique 1) 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 Kromea. 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 Kromea ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées. Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, par exemple histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Kromea 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 Kromea doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, l'administration d'Kromea 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 Kromea 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 les essais cliniques sont : pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie. Des cas d'infections nécessitant une hospitalisation ou ayant une issue fatale ont été rapportés.

### *Tuberculose*

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

Avant l'instauration du traitement par Kromea, 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 Kromea 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 Kromea.

Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'instauration d'Kromea 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, fièvre, apathie), pendant ou après le traitement par Kromea.

### *Autres infections opportunistes*

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

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

### Réactivation d'hépatite B

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

### Événements neurologiques

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

### Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves associées à l'adalimumab ont rarement été rapportées et des réactions allergiques non graves imputables à l'adalimumab ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques, ont été rapportés après administration d'adalimumab. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Kromea 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 adalimumab doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Kromea ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8).

Il n'existe pas d'études chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez lesquels le traitement par adalimumab est poursuivi après le développement d'un cancer. En conséquence, une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par Kromea (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 Kromea. 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 Kromea. L'arrêt du traitement par Kromea devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies sanguines significatives seront confirmées.

### Vaccinations

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

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

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

### Insuffisance cardiaque congestive

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

### Occlusion du grêle

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

### Sujets âgés

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

### Population pédiatrique

Voir Vaccinations ci-dessus.

### Excipients à effet notoire

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

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

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

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

L'association d'Kromea et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond (DMARD) biologiques ou 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 Kromea et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Kromea.

##### Grossesse

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

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

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

En raison de son effet inhibiteur sur le  $\text{TNF}\alpha$ , 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 de la mère durant la grossesse.

##### Allaitement

Des données limitées issues de la littérature publiée indiquent que l'adalimumab est excrété dans le lait maternel à de très faibles concentrations, l'adalimumab étant présent dans le lait maternel à des concentrations équivalentes à 0,1 %–1 % des taux sériques maternels. Administrées par voie orale, les protéines immunoglobulines G subissent une protéolyse intestinale et présentent une faible

biodisponibilité. Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Par conséquent, Kromea 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**

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

### **4.8 Effets indésirables**

Les études cliniques menées chez des patients souffrant d'hidradénite suppurée dans cette section sont uniquement incluses pour des raisons de santé publique. Toutefois, veuillez noter que Kromea n'est ni destiné ni autorisé pour le traitement de l'hidradénite suppurée.

### 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'hidrosadénite suppurée et d'uvéïte. Les études contrôlées pivots portaient sur 6 089 patients ayant reçu de l'adalimumab et 3 801 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase en double aveugle, contrôlée, des études pivots a été de 5,9 % chez les patients traités par 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 3 ci-dessous : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. La présence d'un astérisque (\*) dans la colonne « Classe de systèmes d'organes » indique que de plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8.

**Tableau 6**  
**Effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations*	Très fréquent	Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhino-pharyngite et pneumonie herpétique).
	Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe), infections intestinales (y compris gastro-entérite virale), infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona), infections de l'oreille, infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires), infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale), infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite), infections fongiques, infections articulaires
	Peu fréquent	Infections neurologiques (y compris méningite virale), Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmoses 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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Peu fréquent	Lymphome**, tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde), mélanome**
	Rare	Leucémie <sup>1)</sup>
	Fréquence indéterminée	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T <sup>1)</sup> , carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) <sup>1)</sup>
Affections hématologiques et du système lymphatique*	Très fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose), anémie
	Fréquent	Leucocytose, thrombocytopénie
	Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique
	Rare	Pancytopénie
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité, allergies (y compris allergie saisonnière)
	Peu fréquent	Sarcoïdose <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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Fréquent	Paresthésies (y compris hypoesthésie), migraine, compression des racines nerveuses
	Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral <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.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire <sup>1)</sup> , maladie pulmonaire interstitielle, broncho-pneumopathie chronique obstructive, pneumopathie, épanchement pleural <sup>1)</sup>
	Rare	Fibrose pulmonaire <sup>1)</sup>
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées et vomissements
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, syndrome de Gougerot-Sjögren
	Peu fréquent	Pancréatite, dysphagie, œdème du visage
	Rare	Perforation intestinale <sup>1)</sup>
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Elévation des enzymes hépatiques
	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



Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Rare	Erythème 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 indéterminé	Aggravation des symptômes de dermatomyosite <sup>1)</sup>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques
	Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique)
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse, lupus érythémateux disséminé
	Rare	Syndrome type lupus <sup>1)</sup>
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale, hématurie
	Peu fréquent	Nycturie
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Troubles de la fonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	Très fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection)
	Fréquent	Douleur thoracique, œdème, Fièvre <sup>1)</sup>
	Peu fréquent	Inflammation
Investigations*	Fréquent	Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques (incluant un allongement du temps de céphaline activé), positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin), augmentation du taux sanguin de lactate deshydrogénase
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Mauvaise cicatrisation

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

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

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

### Hidrosadénite suppurée (HS)

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

#### *Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs*

Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patient-années lors des études avec 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 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 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 adalimumab dans l'uvéite pédiatrique.

Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec 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'hidrosadénite suppurée, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'uvéite, un taux (intervalle de confiance à 95 %) de

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

#### *Evénements hépatobiliaires*

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique avec une période de contrôle de 4 à 104 semaines, des élévations d'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 d'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans et les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, des élévations d'ALAT  $\geq 3 \times$  LSN sont survenues chez 6,1 % des patients traités par adalimumab et chez 1,3 % des patients du groupe contrôle. La plupart des élévations d'ALAT sont survenues dans le cadre d'une utilisation concomitante de méthotrexate. Aucune élévation d'ALAT  $\geq 3 \times$  LSN n'est survenue au cours de l'essai de phase III d'adalimumab chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 à < 4 ans.

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

Dans l'essai clinique de phase III d'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 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 d'adalimumab chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques.

Dans les essais cliniques contrôlés d'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 d'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 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 adalimumab utilisé seul.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

Kromea est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne des médicaments

### 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 et de rectocolite hémorragique 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

#### *Arthrite juvénile idiopathique (AJI)*

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

La tolérance et l'efficacité d'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 d'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 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 7 présente la distribution des patients par âge et doses minimales, médianes et maximales reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert.

**Tableau 7**  
**Distribution des patients par âge et doses d'adalimumab reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert**

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

Les patients présentant une réponse ACR 30 pédiatrique en semaine 16 étaient éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle (DA) et ils ont reçu de l'adalimumab à raison de 24 mg/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 8**  
**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 pédiatriques 30/50/70/90 ont été maintenues pendant des durées allant jusqu'à six ans dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui avaient reçu de l'adalimumab pendant toute l'étude. Dix-neuf patients dont 11 du groupe d'âge de 4 à 12 ans et 8 du groupe d'âge de 13 à 17 ans ont été traités pendant 6 ans ou plus.

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

## AJIp II

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées dans une étude en ouvert, multicentrique chez 32 enfants (âgés de 2 à 4 ans ou âgés de 4 ans et plus, de poids < 15 kg) présentant une AJI polyarticulaire modérément à sévèrement active. Les patients ont reçu de l'adalimumab à la dose de 24 mg/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 ACR30 Pédiatrique était de 93,5 % et de 90,0 %, respectivement, en utilisant les données observées. La proportion de patients avec ACR50/70/90 Pédiatrique à la semaine 12 et à la semaine 24 était de 90,3 %/ 61,3 %/38,7 % et 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivement. Parmi ceux ayant répondu (ACR 30 Pédiatrique) à la semaine 24 (n=27 sur les 30 patients), la réponse ACR 30 Pédiatrique était maintenue jusqu'à 60 semaines dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui ont reçu de l'adalimumab durant toute cette période. Globalement, 20 patients ont été traités pendant 60 semaines ou plus.

### Arthrite liée à l'enthésite

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

### *Adultes avec une polyarthrite rhumatoïde*

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

L'étude I sur la PR a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un 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 9 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.



**Tableau 9 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo  
(pourcentage de patients)**

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

<sup>a</sup> Etude I sur la PR à 24 semaines, étude II sur la PR à 26 semaines et étude III sur la PR à 24 et 52 semaines

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

<sup>c</sup> MTX = méthotrexate

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

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

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude III sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez la plupart des patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 207 patients randomisés pour recevoir de l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, 114 patients ont poursuivi l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 5 ans. Parmi ces patients, 86 patients (75,4 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 72 patients (63,2 %) ont eu une réponse ACR 50 et 41 patients (36 %) ont eu une réponse ACR 70. Sur 207 patients, 31 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 10).

**Tableau 10 : 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

- 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.
- 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
- 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 de 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 (CRP) < 2,6) comparativement à 20,6 % des patients ayant reçu le méthotrexate seul et 23,4 % des patients ayant reçu de 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 de 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 11).

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 modifiée 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 11 : 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 2 semaines	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (intervalle de confiance à 95 % <sup>b</sup> )	Valeur de p
Score total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4 ; 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Score d'érosion	1,6	0,0	1,6 (0,9 ; 2,2)	< 0,001
Score de pincement articulaire (JSN <sup>d</sup> )	1,0	0,1	0,9 (0,3 ; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> méthotrexate

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

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

<sup>d</sup> JSN : Joint Space Narrowing

Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de variation du score total de Sharp (voir tableau 12).

**Tableau 12 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V sur la PR**

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

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

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

<sup>c</sup>. La valeur de p résulte de la 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 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 de 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 52<sup>ème</sup> semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'adalimumab ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6<sup>e</sup> mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'adalimumab, avec des valeurs des composantes physiques (PCS) statistiquement significatives, ainsi que des scores de douleur et de vitalité statistiquement significatifs pour la dose de 40 mg toutes les deux semaines. Dans les trois études dans lesquelles elle a été prise en compte (études I, III et IV sur la PR), on a observé une diminution statistiquement significative de la fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle de traitement pour maladie chronique (FACIT).

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

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

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

L'efficacité d'adalimumab a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée en double aveugle chez 114 patients pédiatriques âgés de 4 ans et plus présentant un psoriasis en plaques chronique sévère (défini par un score PGA (*Physician's Global Assessment*, évaluation initiale globale du médecin)  $\geq 4$  ou une atteinte de la surface corporelle  $> 20$  % ou  $> 10$  % avec des lésions très épaisses ou un score PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)  $\geq 20$  ou  $\geq 10$  avec atteinte cliniquement significative du visage, des organes génitaux ou des mains et/ou pieds) qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par un traitement topique et l'héliothérapie ou la photothérapie.

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

**Tableau 13 : 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 : clair/minimal <sup>c</sup>	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
<sup>a</sup> MTX = méthotrexate <sup>b</sup> p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg <i>versus</i> MTX. <sup>c</sup> p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg <i>versus</i> MTX.		

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

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

### *Psoriasis en plaques de l'adulte*

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

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

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

Les patients ayant participé aux études de phase 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 14 et 15).

**Tableau 14 : Étude I sur le psoriasis (REVEAL)  
Résultats d'efficacité à 16 semaines**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg 1 sem/2 N = 814 n (%)</b>
<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 versus placebo		

**Tableau 15 : Étude II sur le psoriasis (CHAMPION)  
Résultats d'efficacité à 16 semaines**

	<b>Placebo N = 53 n (%)</b>	<b>MTX N = 110 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg 1 sem/2 N = 108 n (%)</b>
<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 versus placebo <sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab versus méthotrexate <sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab versus placebo <sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab versus méthotrexate			

Dans l'étude I sur le psoriasis, 28 % des patients ayant présenté une réponse PASI 75 et randomisés à nouveau pour recevoir le placebo à la semaine 33 et 5 % de ceux poursuivant le traitement par 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.

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 de l'adalimumab ont atteint un PGA « clair » ou « pratiquement clair » pour les mains et/ou les pieds par rapport à ceux qui ont reçu le placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, respectivement [ $p=0,014$ ]).

L'étude IV dans le psoriasis a comparé l'efficacité et la tolérance d'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 16). 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 16 : Etude IV sur le psoriasis**  
**Résultats d'efficacité à 16, 26 et 52 semaines**

Critères	Semaine 16 contrôlée <i>versus</i> placebo		Semaine 26 contrôlée <i>versus</i> placebo		Semaine 52 en ouvert
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg /2sem N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg /2sem N=109	Adalimumab 40 mg /2sem 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 duNAPSI 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 de l'enfant et l'adolescent

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance d'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 17.

**Tableau 17**  
**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 18. Les taux d'arrêt des corticoïdes ou des immunomodulateurs sont présentés dans le tableau 19.



**Tableau 18**  
**Etude sur la MC pédiatrique**  
**Rémission et réponse clinique (PCDAI)**

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

**Tableau 19**  
**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 <math>p^1</math></b>
<b>Arrêt des corticoïdes</b>	<b>N = 35</b>	<b>N = 38</b>	
Semaine 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semaine 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Arrêt des immunomodulateurs<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Semaine 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fermeture des fistules<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Semaine 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semaine 52	40,0 %	23,8 %	0,303

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

<sup>2</sup> Le traitement 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.

#### *Maladie de Crohn de l'adulte*

La tolérance et l'efficacité de l'adalimumab ont été évaluées chez plus de 1500 patients ayant une maladie de Crohn active modérée à sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn [Crohn's Disease Activity Index (CDAI)]  $\geq 220$  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 d'adalimumab à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2, et 40 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2. Dans l'étude II sur la MC, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg d'adalimumab à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 soit un placebo aux semaines 0 et 2. Les non-répondeurs primaires ont été exclus des études et ces patients n'ont par conséquent pas fait l'objet d'autres évaluations.

Le maintien de la rémission clinique a été évalué dans l'étude III sur la MC (CHARM). Dans l'étude III sur la MC, 854 patients ont reçu en ouvert 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. À la semaine 4, les patients ont été randomisés pour recevoir 40 mg toutes les deux semaines, ou 40 mg toutes les semaines soit un placebo pour une durée totale de 56 semaines. Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI  $\geq$  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 20.

**Tableau 20**  
**Induction d'une rémission clinique et d'une réponse clinique**  
**(pourcentage de patients)**

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

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

\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,01$

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

Dans l'étude III sur la MC, 58 % (499/854) des patients présentaient une réponse clinique à la semaine 4 et ont été évalués dans l'analyse principale. Parmi les patients présentant une réponse clinique à la semaine 4, 48 % avaient été préalablement exposés à un autre traitement anti-TNF. Les taux de maintien de la rémission et de réponse sont présentés dans le tableau 21. 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 *versus* placebo à la semaine 56.

**Tableau 21**  
**Maintien de la rémission clinique et de la réponse clinique**  
**(pourcentage de patients)**

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

\*  $p < 0,001$  pour 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'enfant et l'adolescent*

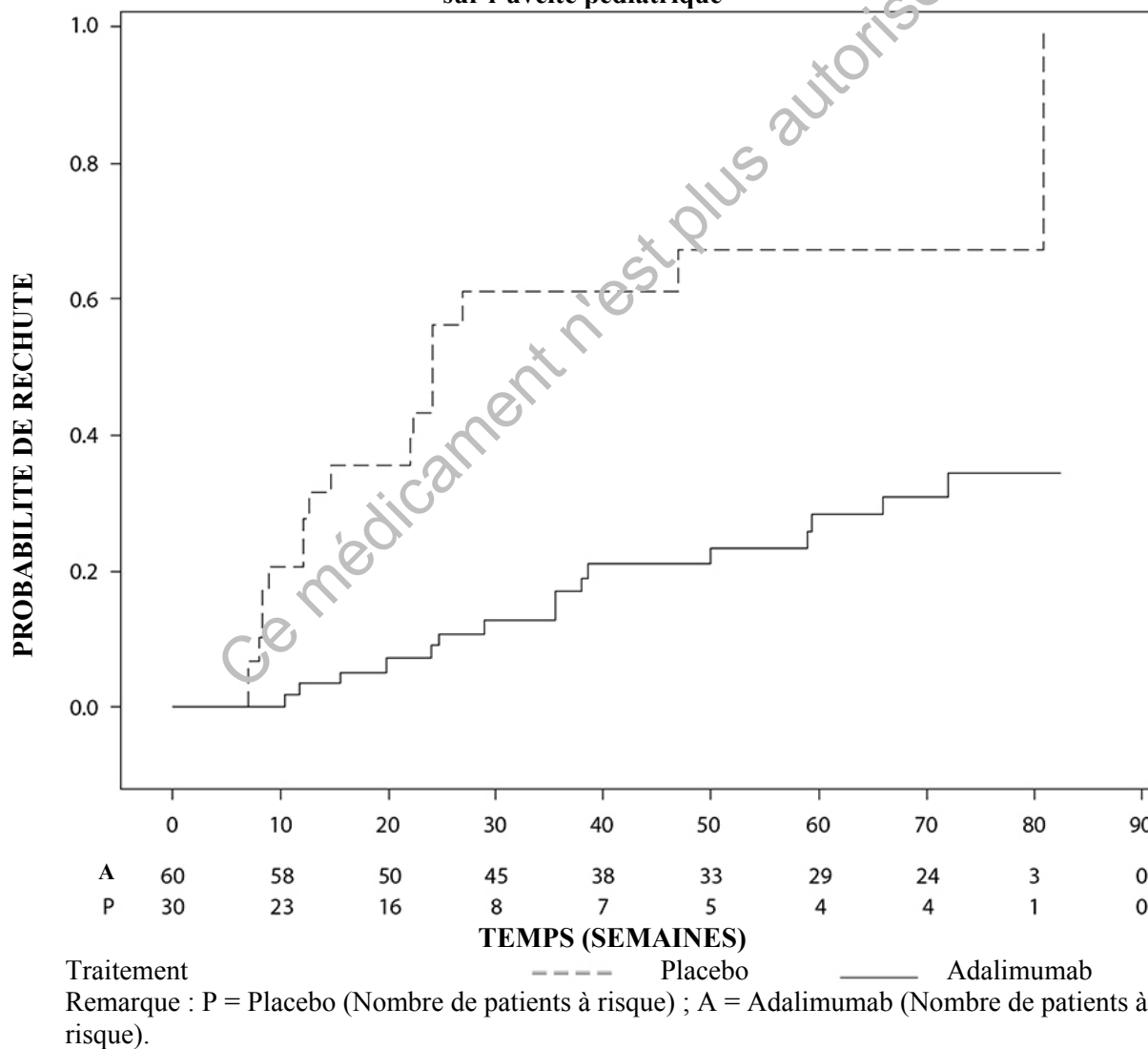
La tolérance et l'efficacité d'adalimumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 90 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints d'uvéite active antérieure non infectieuse associée à une AJI qui étaient réfractaires à un traitement d'au moins 12 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 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 rechute *versus* placebo (voir figure 1,  $p < 0,0001$ , test de *log rank*). Le délai médian de survenue de la rechute était de 24,1 semaines pour les patients recevant le placebo, tandis que le délai médian de survenue de la rechute n'a pas pu être estimé pour les patients traités par l'adalimumab car moins de la moitié de ces patients a présenté une rechute. L'adalimumab a diminué de manière significative le risque de rechute de 75 % par rapport au placebo, comme le montre le hazard ratio (HR = 0,25 [IC à 95 % : 0,12 ; 0,49]).

**Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant le délai de survenue de la rechute dans l'étude sur l'uvéite pédiatrique**



### *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 de l'adalimumab à la dose initiale de 80 mg puis de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. L'administration concomitante d'un immunosuppresseur non biologique à dose stable était autorisée.

L'étude UV I a évalué 217 patients présentant une 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 rechute ». La rechute était définie par un critère composite basé sur la présence de lésions vasculaires rétinienues et/ou chorioretiniennes inflammatoires, le Tyndall cellulaire de la chambre antérieure, l'inflammation vitréenne et la meilleure acuité visuelle corrigée.

### 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 22). Les deux études ont montré un effet précoce et durable sur le taux de rechute sous adalimumab comparativement au placebo (voir Figure 2).

**Tableau 22**  
**Délai de survenue de la rechute dans les études UV I et UV II**

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

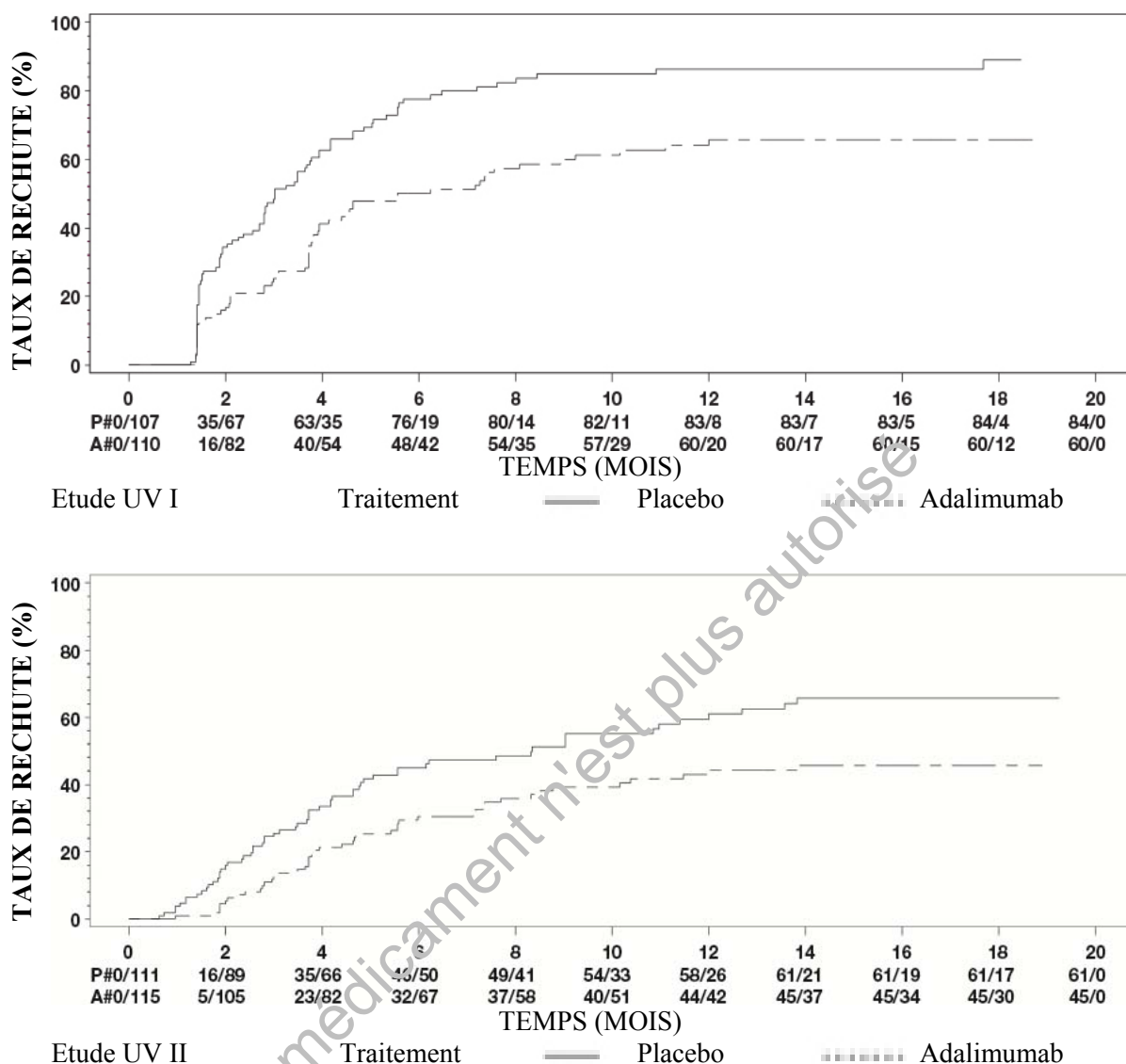
Remarque : la rechute à ou après la semaine 6 (étude UV I) ou la semaine 2 (étude UV II) était comptabilisée comme un événement. Les sorties d'étude pour d'autres raisons qu'une rechute étaient censurées au moment de la sortie d'étude.

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

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

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

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



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

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

Sur les 417 patients inclus dans l'extension à long-terme non contrôlée des études UV I et UV II, 46 patients ont été considérés inéligibles (par exemple, en raison du développement 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 371 patients restants, 276 patients évaluable ont été traités pendant 78 semaines en ouvert par l'adalimumab. Sur la base des données observées, 222 (80,4 %) étaient en phase de quiescence (absence de lésions inflammatoires actives, Tyndall cellulaire  $\leq 0,5+$ , inflammation du vitrée  $\leq 0,5+$ ) avec corticothérapie associée à une dose  $\leq 7,5$  mg par jour, et 184 (66,7 %) étaient en phase de quiescence sans corticoïdes. La meilleure acuité visuelle corrigée était soit améliorée soit maintenue (détérioration  $< 5$  lettres) pour 88,4 % des yeux évalués à la semaine 78. Parmi les patients sortis de l'étude avant la semaine 78, 11 % ont arrêté l'étude

en raison d'événements indésirables et 5 % 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 au cours du 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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption et distribution

Après administration sous-cutanée de 24 mg/m<sup>2</sup> (jusqu'à un maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab (valeurs mesurées des semaines 20 à 48) a été de 5,6 ± 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> (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab à l'état d'équilibre (valeurs mesurées à la semaine 24) a été de 8,8 ± 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 (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques chronique, la concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre de l'adalimumab (moyenne ± ET) était d'environ 7,4 ± 5,8 µg/mL (CV 79 %).

Chez les enfants et les adolescents atteints de MC modérée à sévère, la dose d'induction de l'adalimumab en ouvert était respectivement de 160/80 mg ou 80/40 mg aux semaines 0 et 2, en fonction d'une valeur seuil de poids de 40 kg. À la semaine 4, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir un traitement d'entretien soit à la dose standard (40/20 mg toutes les deux semaines) soit à la dose faible (20/10 mg toutes les deux semaines) en fonction de leur poids. Les concentrations sériques résiduelles moyennes ( $\pm$  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 ( $\approx 40$  mg), les clairances étaient de 11 à 15 mL/heure, le volume de distribution ( $V_{ss}$ ) était compris entre 5 et 6,0 litres, la demi-vie terminale moyenne a été de deux semaines environ. La concentration d'adalimumab dans le liquide synovial de plusieurs patients atteints de polyarthrite rhumatoïde était comprise entre 31 et 96 % des concentrations sériques.

Après administration sous-cutanée de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), les concentrations moyennes au creux étaient de l'ordre d'environ 5  $\mu\text{g/mL}$  (sans méthotrexate) et de 8 à 9  $\mu\text{g/mL}$  (avec méthotrexate). Les concentrations sériques minimales d'adalimumab à l'état d'équilibre ont augmenté de façon à peu près



dose-dépendante après l'administration par voie sous-cutanée de 20, 40 et 80 mg toutes les deux semaines et toutes les semaines.

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

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la dose de charge de 80 mg d'adalimumab à la Semaine 0 suivie de 40 mg d'adalimumab à la Semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques 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).

### Élimination

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

### Insuffisance hépatique ou rénale

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique dihydraté  
Phosphate disodique dihydraté  
Mannitol  
Chlorure de sodium  
Acide citrique monohydraté  
Citrates de sodium  
Polysorbate 80  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

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

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Kromea 40 mg/0,8 mL, solution injectable pour usage pédiatrique peut être maintenu à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 14 jours maximum à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit être jeté.

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

Kromea 40 mg/0,8 mL, solution injectable pour usage pédiatrique en flacon à usage unique  
0,8 mL de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (caoutchouc synthétique) scellé avec un sertissage en aluminium.

Chaque boîte contient 1 flacon, 1 seringue stérile pour injection, 1 aiguille stérile, 1 adaptateur pour flacon et 2 tampons d'alcool.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Germany

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

EU/1/19/1357/001

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

2 avril 2019

**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 n'est plus autorisé

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S)  
ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET  
FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA  
LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE  
ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU  
MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Merck Serono S.A.  
Succursale de Corsier-sur-Vevey  
Chemin du Fenil  
Zone Industrielle B  
1804 Corsier-sur-Vevey  
Suisse

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36,  
8055 Graz  
Autriche

Merck Serono S.p.a.  
Via delle Magnolie 15  
Loc. frazione Zona Industriale  
70026 - Modugno (BA)  
Italie

**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 (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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**

Les cartes de surveillance patient (adulte et pédiatrique) contiennent les éléments clés suivants :

- infections, notamment tuberculose
- cancer
- problèmes au niveau du système nerveux
- vaccinations

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Ce médicament n'est plus autorisé

#### **A. ÉTIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****ETUI COMPRENANT 2 SERINGUES PREREMPLIES AVEC PROTEGE AIGUILLE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kromeya 40 mg solution injectable en seringue préremplie  
adalimumab

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, mannitol, chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
2 seringues préremplies  
2 tampons d'alcool  
6 seringues préremplies  
6 tampons d'alcool

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée  
A usage unique.

Ouvrir ici

**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 la seringue préremplie 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Allemagne

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

EU/1/19/1357/002  
EU/1/19/1357/004

**13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kromeya 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: {numéro}  
SN: {numéro}  
NN: {numéro}

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

**ETIQUETTE DES SERINGUES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Kromeya 40 mg  
adalimumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,8 mL

**6. AUTRE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****ETUI COMPRENANT 2 STYLOS PREREMPLIS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kromea 40 mg solution injectable en stylo prérempli  
adalimumab.

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, mannitol, chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
2 stylos préremplis  
2 tampons d'alcool  
6 stylos préremplis  
6 tampons d'alcool

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée  
A usage unique

Ouvrir ici

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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.

**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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Allemagne

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

EU/1/19/1357/003  
EU/1/19/1357/005

**13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kromea 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: {numéro}  
SN: {numéro}  
NN: {numéro}

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

**ETIQUETTE DES STYLOS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Kromeya 40 mg Solution injectable  
adalimumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,8 mL

**6. AUTRE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****ETUI COMPRENANT UN FLACON.****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kromea 40 mg/0,8 mL solution injectable pour usage pédiatrique  
adalimumab

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, mannitol, chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée  
A usage unique.

Ouvrir ici

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Se référer à la notice pour les autres conditions de conservation.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Allemagne

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

EU/1/19/1357/001

**13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kromeya 40 mg/0,8 mL

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}  
SN: {numéro}  
NN: {numéro}



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

**ETIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Kromea 40 mg/0,8 mL solution injectable  
adalimumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

40 mg/0.8 mL

**6. AUTRE**

A usage unique

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Information du patient

### **Kromeya 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 que l'on vous administre Kromeya et pendant le traitement. Conservez cette carte avec vous pendant votre traitement et pendant 4 mois après la dernière injection d'Kromeya reçue par vous (ou votre enfant).
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'Kromeya et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kromeya
3. Comment utiliser Kromeya
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kromeya
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions pour l'utilisation

#### **1. Qu'est-ce qu'Kromeya et dans quels cas est-il utilisé**

La substance active contenue dans Kromeya est l'adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (de défense) de votre organisme.

Kromeya est destiné au traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde,
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire,
- arthrite liée à l'enthésite,
- spondylarthrite ankylosante,
- spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante,
- rhumatisme psoriasique,
- psoriasis,
- maladie de Crohn,
- rectocolite hémorragique,
- uvéite non infectieuse.

Le principe actif dans Kromeya, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à une cible spécifique dans le corps.

La cible de l'adalimumab est une autre protéine appelée facteur de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ) qui est présente à des taux augmentés dans les maladies inflammatoires mentionnées ci-dessus. En se liant au TNF $\alpha$ , Kromeya bloque son action et réduit l'inflammation dans ces maladies.

### Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Kromea est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, on pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas suffisamment, on vous prescrira Kromea pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Kromea peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Kromea peut ralentir les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Kromea est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médecin considère que le méthotrexate est inapproprié, Kromea peut être donné seul.

### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite sont des maladies inflammatoires des articulations qui commencent à se manifester dans l'enfance.

Kromea est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans et l'arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans. On pourra d'abord prescrire d'autres traitements de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas suffisamment, on prescrira aux patients Kromea pour traiter leur arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou leur arthrite liée à l'enthésite.

### Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Kromea est utilisé chez l'adulte pour traiter ces maladies. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez, on vous prescrira Kromea afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

### Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations associée au psoriasis.

Kromea est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Kromea peut ralentir les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

### Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie inflammatoire de la peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges, croûteuses, couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaississement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux. On pense que le psoriasis est causé par un dérèglement du système immunitaire de l'organisme qui entraîne une augmentation de la production de cellules cutanées.

Kromea est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Kromea est également utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans pour lesquels les médicaments appliqués sur la peau et les traitements par lumière UV n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

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

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif.

Kromea est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Kromea afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie de Crohn.

### Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire de l'intestin.

Kromea est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique chez l'adulte. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez, on vous prescrira Kromea afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

### Uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil. 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). Kromea agit en réduisant cette inflammation.

Kromea 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

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kromea**

### **Ne prenez jamais Kromea**

- Si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une infection sévère, y compris une tuberculose, une septicémie (empoisonnement du sang) ou d'autres infections opportunistes (infections inhabituelles liées à un système immunitaire affaibli). 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 (voir « Avertissements et précautions »).
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes cardiaques graves (voir « Avertissements et précautions »).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Kromea

### Réaction allergique

- Si vous avez des réactions allergiques avec des symptômes tels qu'oppression dans la poitrine, respiration sifflante, sensations vertigineuses, gonflement ou éruption cutanée, arrêtez les injections d'**Kromeya** et contactez votre médecin immédiatement car dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

### Infection

- Si vous avez une infection, y compris une infection de longue durée ou localisée (par exemple, ulcère de jambe), consultez votre médecin avant de commencer **Kromeya**. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par **Kromeya**. Ce risque peut augmenter si votre fonction pulmonaire est réduite. Ces infections peuvent être graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries ou autres infections inhabituelles de l'organisme et septicémie (empoisonnement du sang). Ces infections peuvent, dans de rares cas, menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes dentaires. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par **Kromeya**.

### Tuberculose

- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par adalimumab, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter le traitement. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et des examens de dépistage (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur votre carte de surveillance. Il est très important de dire à votre médecin si vous avez déjà contracté la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Une tuberculose peut se développer pendant le traitement même si vous avez eu un traitement préventif de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

### Infection migrante/récurrente

- Prévenez votre médecin si vous avez habité ou avez voyagé dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont fréquentes.
- Prévenez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.

### Virus de l'hépatite B

- Prévenez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Votre médecin devra effectuer un dépistage du VHB. L'adalimumab peut réactiver une infection à VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection au VHB peut être extrêmement grave.

### Patient de plus de 65 ans

- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Kromea. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traité par Kromea. Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

#### Intervention chirurgicale ou dentaire

- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, prévenez votre médecin que vous êtes traité par Kromea. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Kromea.

#### Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une maladie démyélinisante (maladie affectant la gaine isolante qui protège les nerfs), telle que la sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous devez recevoir ou continuer de recevoir Kromea. 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.

#### Vaccins

- Certains vaccins qui contiennent des formes vivantes mais affaiblies de bactéries ou de virus provoquant des maladies ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Kromea s'ils provoquent des infections. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Il est recommandé, si possible, d'administrer aux enfants toutes les vaccinations prévues pour leur âge avant qu'ils ne commencent le traitement par Kromea. Si vous recevez Kromea alors que vous êtes enceinte, votre enfant peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ 5 mois après la dernière dose reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de votre enfant et aux autres professionnels de santé que vous avez eu Kromea pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

#### Insuffisance cardiaque

- Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Kromea, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin.

#### Fièvre, hématomes, saignements ou pâleur

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui luttent contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, si vous avez des contusions ou saignez très facilement, si vous présentez une pâleur, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.

#### Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de cancers chez des enfants et des adultes traités par adalimumab ou par d'autres anti-TNF $\alpha$ . 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 et une leucémie (cancer qui touche les cellules sanguines et la moelle osseuse). Si vous prenez Kromea, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme spécifique et sévère de lymphome a été

observée chez des patients prenant de l'adalimumab. Certains de ces patients étaient également traités par les médicaments azathioprine ou mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Kromea.

- De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant de l'adalimumab. Si de nouvelles zones de lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des marques ou des zones lésées 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 $\alpha$ . Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF $\alpha$  est adapté pour vous.
- Dans de rares cas, le traitement par Kromea 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 Kromea.
- Ne donnez pas Kromea aux enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avant l'âge de 2 ans.
- Ne pas utiliser la seringue préremplie à 40 mg ou le stylet prérempli à 40 mg si des doses autres que 40 mg sont recommandées.

### Autres médicaments et Kromea

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Kromea peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticoïdes ou médicaments contre la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Vous ne devriez pas prendre Kromea en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept en raison du risque accru d'infection grave. L'association d'adalimumab, ainsi que d'autres antagonistes du TNF, avec l'anakinra ou l'abatacept n'est pas recommandée, en raison de l'éventuel risque accru d'infections, y compris d'infections graves et d'autres interactions pharmacologiques potentielles. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

### Grossesse et allaitement

Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il vous est recommandé d'éviter de débuter une grossesse, et vous devez utiliser une contraception adéquate pendant que vous utilisez Kromea, et pendant au moins 5 mois après la dernière injection d'Kromea. Si vous devenez enceinte, vous devez consulter votre médecin.

Kromea doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.



D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu de l'adalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu d'adalimumab pendant la grossesse.

Kromea peut être utilisé pendant l'allaitement.

Si vous recevez Kromea pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection. Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez reçu Kromea pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins (pour plus d'informations voir la rubrique sur la vaccination).

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kromea peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (vertiges) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Kromea.

### Kromea contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,5 ml, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

## 3. Comment utiliser Kromea

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.

Kromea est injecté sous la peau (administration sous-cutanée). Les patients nécessitant une dose inférieure à 40 mg doivent utiliser la présentation d'Kromea en flacon de 40 mg.

Les doses d'Kromea recommandées dans chacune des indications approuvées sont présentées dans le tableau suivant.

<b>Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante ou spondylarthrite axiale sans signe radiographique de spondylarthrite ankylosante</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Adultes	40 mg une semaine sur deux	<p>Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'administration de méthotrexate se poursuit pendant l'utilisation d'Kromea. Si votre médecin décide que le méthotrexate ne convient pas, Kromea peut être administré seul.</p> <p>Si vous êtes atteint(e) de polyarthrite rhumatoïde et que vous ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Kromea, votre médecin pourra décider de vous administrer Kromea à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg une semaine sur deux.</p>

<b>Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Enfants, adolescents et adultes à partir de 2 ans, pesant 30 kg ou plus	40 mg une semaine sur deux	Sans objet
Enfants et adolescents à partir de 2 ans, pesant entre 10 kg et moins de 30 kg	20 mg une semaine sur deux	Sans objet

<b>Arthrite liée à l'enthésite</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Enfants, adolescents et adultes à partir de 6 ans, pesant 30 kg ou plus	40 mg une semaine sur deux	Sans objet
Enfants et adolescents à partir de 6 ans, pesant entre 15 kg et moins de 30 kg	20 mg une semaine sur deux	Sans objet

<b>Psoriasis en plaques</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Adultes	Dose initiale de 80 mg (en deux injections de 40 mg en une journée), suivie de 40 mg une semaine sur deux, commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer de recevoir les injections d'Kromeya aussi longtemps que votre médecin vous l'a indiqué.	Si cette dose n'est pas assez efficace, votre médecin peut augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg une semaine sur deux.
Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus	Dose initiale de 40 mg, suivie par 40 mg une semaine plus tard.  Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.	Sans objet
Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans, pesant entre 15 kg et moins de 30 kg	Dose initiale de 20 mg, suivie par 20 mg une semaine plus tard.  Ensuite, la dose habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.	Sans objet

<b>Maladie de Crohn</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Enfants, adolescents et adultes à partir de 6 ans, pesant 40 kg ou plus	Dose initiale de 80 mg (en deux injections de 40 mg en une journée), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.  Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin	Si cette dose n'est pas assez efficace, votre médecin peut augmenter la fréquence d'administration à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg une semaine sur deux.

	<p>pourra prescrire une dose initiale de 160 mg (en quatre injections de 40 mg en une journée, ou deux injections de 40 mg par jour sur deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (en deux injections de 40 mg en une journée) deux semaines plus tard.</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.</p>	
Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, pesant moins de 40 kg	<p>Dose initiale de 40 mg, suivie par 20 mg deux semaines plus tard.</p> <p>Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra prescrire une première dose de 80 mg (en deux injections de 40 mg en une journée), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.</p>	Si cette dose n'est pas assez efficace, votre médecin peut augmenter la fréquence d'administration à 20 mg toutes les semaines.

<b>Rectocolite hémorragique</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Adultes	<p>Dose initiale de 160 mg (en quatre injections de 40 mg en une journée, ou deux injections de 40 mg par jour sur deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (en deux injections de 40 mg en une journée) deux semaines plus tard.</p> <p>Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.</p>	Si cette dose n'est pas assez efficace, votre médecin peut augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg une semaine sur deux.

<b>Uvéite non infectieuse</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Adultes	Dose initiale de 80 mg (en deux injections de 40 mg), suivie de 40 mg une semaine sur deux, commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer de recevoir les injections d’Kromeya aussi longtemps que votre médecin vous l’a indiqué.	Les corticoïdes ou les autres médicaments qui influent sur le système immunitaire peuvent être poursuivis pendant le traitement par Kromeya. Kromeya peut également être administré seul.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans, pesant moins de 30 kg	20 mg une semaine sur deux	Votre médecin peut prescrire une dose initiale de 40 mg, qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle. Le traitement par Kromeya est recommandé en association avec le méthotrexate.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans, pesant au moins 30 kg	40 mg une semaine sur deux	Votre médecin peut aussi prescrire une dose initiale de 80 mg, qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle. Le traitement par Kromeya est recommandé en association avec le méthotrexate.

### **Mode et voie d’administration**

Kromeya est administré en injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

Pour des instructions détaillées sur la manière d’injecter Kromeya, consulter la section 7 « Mode d’emploi ».

### **Si vous avez utilisé plus d’Kromeya que vous n’auriez dû**

Si vous avez injecté, accidentellement, Kromeya plus souvent qu’il ne faudrait, contactez votre médecin ou pharmacien et expliquez-lui que vous en avez pris plus que prévu. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

### **Si vous oubliez d’utiliser Kromeya**

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Kromeya 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 Kromeya**

La décision d’arrêter d’utiliser Kromeya doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir à l’arrêt du traitement.

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart sont légers ou peu importants. Cependant certains peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir 4 mois ou plus après la dernière injection d’Kromea.

**Consulter un médecin en urgence** si vous constatez l’un des signes suivants de réaction allergique ou d’insuffisance cardiaque :

- éruption cutanée sévère, urticaire ;
- gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement à l’effort ou en position allongée ou gonflement des pieds.

**Avertissez votre médecin dès que possible** si vous remarquez :

- des signes et symptômes d’infection tels que fièvre, nausée, blessures, problèmes dentaires, brûlures en urinant, sensation de faiblesse ou de fatigue, ou toux ;
- des symptômes de problèmes nerveux tels que picotements, engourdissements, vision double ou faiblesse des bras ou des jambes ;
- des signes de cancer de la peau, tels qu’une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas ;
- des signes et symptômes évoquant des troubles sanguins tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur.

Les effets secondaires suivants ont été observés avec l’adalimumab :

**Très fréquent** (peut affecter plus d’1 personne sur 10)

- réactions au point d’injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (au ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- rash ;
- douleurs dans les muscles.

**Fréquent** (peut affecter jusqu’à 1 personne sur 10)

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l’oreille ;
- infections de la bouche (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière) ;
- déshydratation ;
- troubles de l’humeur (y compris dépression) ;
- anxiété ;
- sommeil difficile ;
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement ;

- migraine ;
- symptômes de compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes) ;
- troubles de la vision ;
- inflammation oculaire ;
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux ;
- vertiges (sensation que la pièce tourne autour de soi) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- bouffées de chaleur ;
- hématomes (gonflement solide avec du sang coagulé sous la peau) ;
- toux ;
- asthme ;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonnement, brûlure gastrique) ;
- reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse oculaire et de la bouche) ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée avec démangeaisons ;
- ecchymoses ;
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (accumulation de liquide dans l'organisme, qui provoque un gonflement des tissus affectés) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes ;
- mauvaise cicatrisation.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections inhabituelles (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée) ;
- infections neurologiques (y compris méningite virale) ;
- infections oculaires ;
- infections bactériennes ;
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin) ;
- cancer incluant cancer affectant le système lymphatique (lymphome) et mélanome (un type de cancer de la peau) ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent une maladie appelée sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements ;
- neuropathie (lésions des nerfs) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- vision double ;
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;

- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que palpitations ;
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un œdème des chevilles ;
- crise cardiaque ;
- poche dans la paroi d'une grosse artère, inflammation et caillot dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin ;
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale) ;
- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos ;
- difficulté à avaler ;
- œdème du visage (gonflement) ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose du foie (accumulation de graisse dans les cellules du foie) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (un trouble immunitaire comprenant une inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes) ;
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques (tels qu'inflammation du nerf optique de l'œil et syndrome de Guillain-Barré, une maladie pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps ;
- arrêt de la fonction de pompage du cœur ;
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons) ;
- perforation intestinale (trou dans la paroi de l'intestin) ;
- hépatite (inflammation du foie) ;
- réactivation d'une infection par hépatite B ;
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps) ;
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau) ;
- syndrome de Stevens-Johnson (réaction potentiellement mortelle se manifestant par des symptômes semblables à ceux de la grippe et par une éruption cutanée avec formation de cloques) ;
- œdème du visage (gonflement) avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau) ;
- syndrome de type lupus ;
- angioedème (gonflement localisé de la peau) ;
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaison).

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (cancer hématologique rare souvent mortel) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire).

Certains effets indésirables observés avec l'adalimumab ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examens sanguins. Ils incluent :

**Très fréquent** (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- taux faibles de globules blancs ;
- taux faibles de globules rouges ;
- élévation des taux de lipides dans le sang ;
- augmentation des enzymes hépatiques.

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevés de globules blancs ;
- taux faibles de plaquettes ;
- élévation des taux d'acide urique dans le sang ;
- taux anormaux de sodium dans le sang ;
- taux faibles de calcium dans le sang ;
- taux faibles de phosphate dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux élevés de lactate déshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang ;
- taux faible de potassium dans le sang.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- élévation de la bilirubine mesurée (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 Kromea

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette/ la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), une seule seringue préremplie de Kromea peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximale de 14 jours, en la protégeant de la lumière. Après avoir été retirée du réfrigérateur pour être conservée à température ambiante, votre seringue préremplie **doit être utilisée dans les 14 jours ou jetée**, même si elle est remise au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle la seringue a été retirée la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle elle doit être jetée.



Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Kromeya**

- La substance active est l'adalimumab. Chaque seringue préremplie contient 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution.
- Les autres composants sont : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, mannitol, chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente Kromeya en seringue préremplie et contenu de l'emballage extérieur**

Kromeya 40 mg, solution injectable (injection) en seringue préremplie est présentée sous forme de 0,8 mL de solution stérile, limpide, incolore de 40 mg d'adalimumab.

La seringue préremplie d'Kromeya est présentée sous la forme d'une seringue en verre avec protège-aiguille et collerette pour les doigts. Chaque boîte contient 2 ou 6 seringues préremplies et 2 ou 6 tampons d'alcool.

Kromeya est disponible en flacon, en seringue préremplie et en stylo prérempli.

### **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Allemagne

### **Fabricant**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36,  
8055 Graz  
Autriche

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italie

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

## **7. Mode d'emploi**

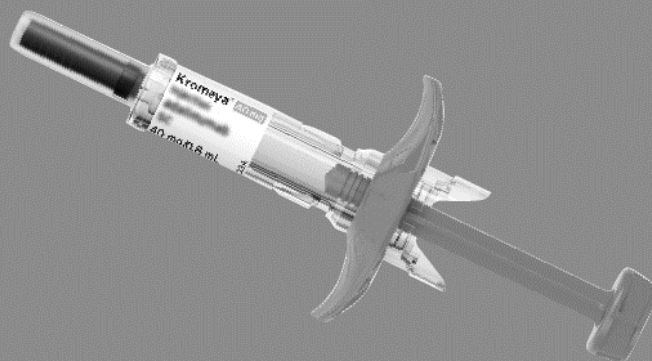
Veillez à lire, comprendre et respecter ce Mode d'emploi avant d'injecter Kromea. Avant la première utilisation, votre professionnel de santé devra vous montrer comment préparer et injecter Kromea correctement avec la seringue préremplie. Si vous avez des questions, parlez-en à votre professionnel de santé.

Ce médicament n'est plus autorisé

## 7. Mode d'emploi

# Kromeya®

Seringue préremplie à usage unique (adalimumab) pour injection sous-cutanée 40mg



**Remarque : images à des fins d'illustration uniquement**

**Lisez attentivement ces instructions en entier avant d'utiliser votre seringue préremplie Kromeya.**

### Informations importantes

- N'utilisez la seringue préremplie Kromeya que si votre professionnel de santé vous a appris à l'utiliser correctement.
- Kromeya est une seringue préremplie à usage unique.
- La seringue préremplie Kromeya est munie d'un protège-aiguille transparent qui recouvre l'aiguille une fois l'injection terminée.
- Les enfants de moins de 12 ans ne sont pas autorisés à pratiquer eux-mêmes l'injection ; celle-ci doit être faite par un adulte qualifié.
- Conservez la seringue préremplie Kromeya et le récipient pour objets pointus et tranchants hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas secouer. Le fait de secouer peut endommager la seringue préremplie et le médicament.
- Ne pas utiliser la seringue préremplie Kromeya si le liquide est trouble ou décoloré, ou s'il contient des particules ou des flocons. Le liquide doit être transparent et incolore.
- Ne pas actionner le protège-aiguille transparent avant l'injection.
- Ne pas insérer les doigts dans l'ouverture du protège-aiguille transparent.
- Ne pas utiliser une seringue préremplie Kromeya qui a été congelée ou laissée à la lumière directe du soleil.
- Ne pas utiliser la seringue préremplie Kromeya si elle est tombée ou a été écrasée, car il se peut que la seringue préremplie ait été cassée, même si vous ne voyez pas la rupture. Utilisez plutôt une nouvelle seringue préremplie.

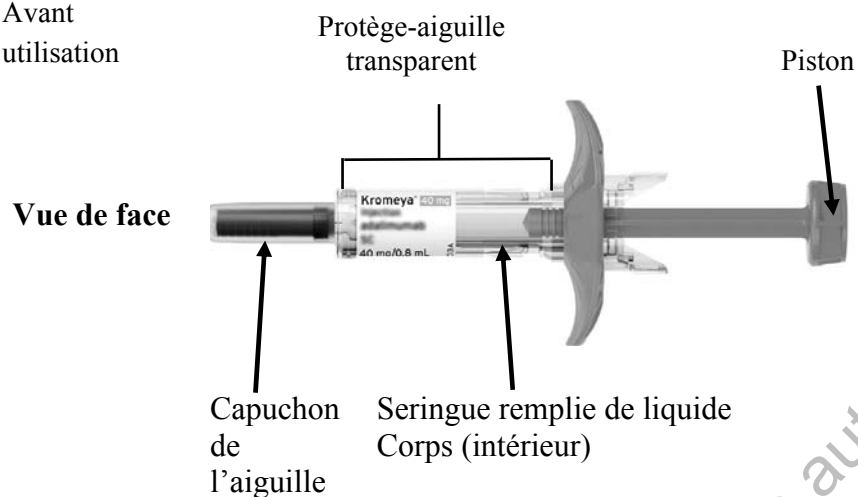
### Informations sur le stockage

- Rangez la seringue préremplie dans sa boîte d'origine pour la protéger de la lumière.

- Conservez la seringue préremplie au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.
- Si nécessaire, par exemple en voyage, une seule seringue préremplie peut être conservée à température ambiante jusqu'à 14 jours.

### Familiarisez-vous avec votre seringue préremplie Kromea

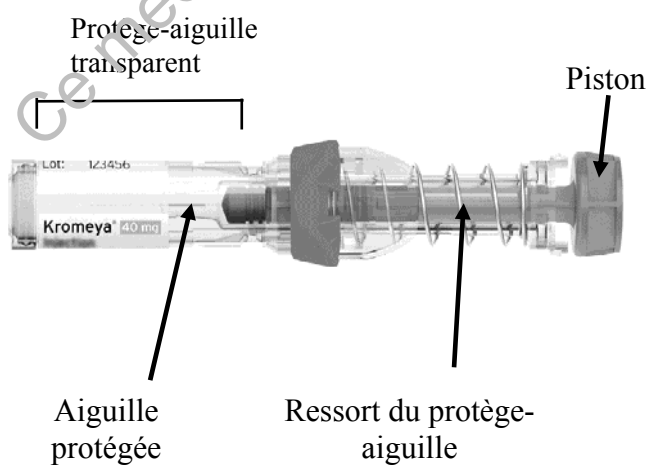
Avant utilisation



**Vue arrière**



Après utilisation



# Etape 1

## Préparez votre injection

Chaque boîte de seringues préremplies Kromea est livrée avec deux ou six seringues.

**1.1** Préparez une surface plane propre, par exemple une table ou un plan de travail, dans un endroit bien éclairé.

**1.2** Il vous faudra également (Figure A) :

- un tampon d'alcool (inclus dans la boîte)
- un tampon de coton ou de gaze, et
- un récipient pour objets pointus et tranchants.

Ouvrez votre récipient pour objets pointus et tranchants de façon à ce qu'il soit prêt à l'emploi.

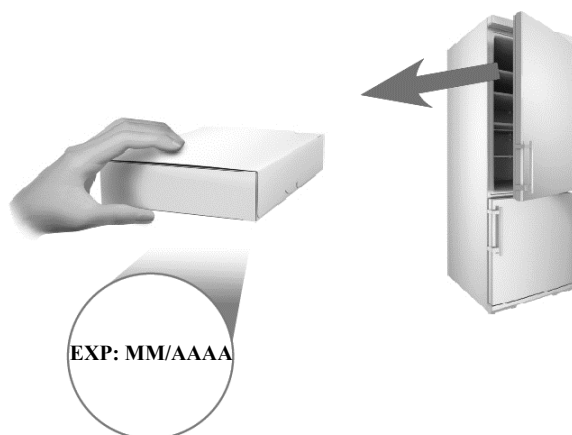


Figure A

**1.3** Retirez la boîte du réfrigérateur (Figure B).

**1.4** Vérifiez la date d'expiration sur le côté de la boîte (Figure B).

**Avertissement : Ne pas** utiliser si la date d'expiration est passée.



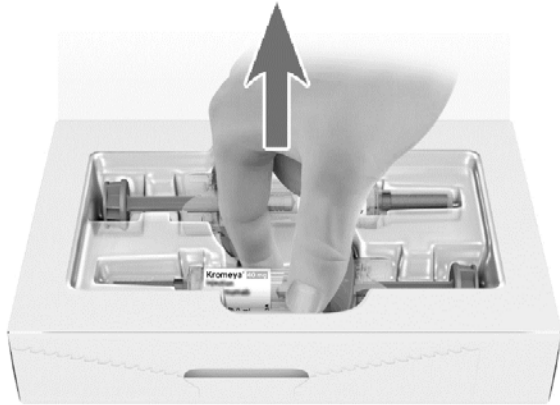
*Figure B*

**1.5 Attention : Ne pas** saisir la seringue par le piston ni par le capuchon de l'aiguille. Vous pourriez endommager la seringue ou actionner le protège-aiguille transparent.

Retirez une seringue de sa boîte d'origine :

- ☐ placez deux doigts au milieu du protège-aiguille transparent
- ☐ tirez la seringue tout droit vers le haut pour la sortir de l'emballage (Figure C).

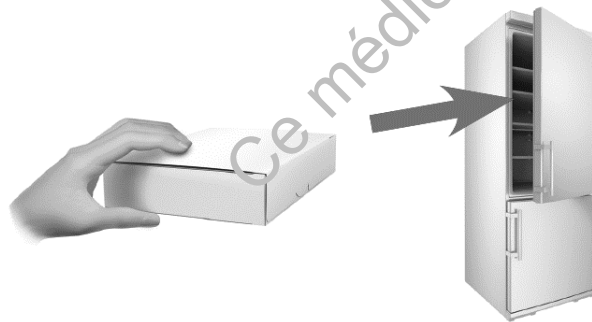
Posez-la sur une surface propre et plane.



*Figure C*

**1.6 Remettez la(les) seringue(s) restante(s) dans sa(leur) boîte d'origine au réfrigérateur (Figure D).**

Consultez la rubrique Informations sur le stockage pour savoir comment stocker votre(vos) seringue(s) inutilisée(s).



*Figure D*

**1.7 Laissez la seringue à température ambiante pendant 30 minutes pour permettre au médicament de se réchauffer.**

L'injection du médicament froid peut être douloureuse (Figure E).



Figure E

**Avertissement : Ne pas** réchauffer la seringue de toute autre manière, par exemple au micro-ondes, dans l'eau chaude, ou à la lumière directe du soleil.

**Avertissement : Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille pendant que la seringue se réchauffe à température ambiante.

## Etape 2 Lavez-vous les mains

**2.1** Lavez-vous bien les mains à l'eau et au savon, (Figure F) puis séchez-les.

**Avertissement :** Les gants ne remplacent pas la nécessité de se laver les mains.



Figure F

## Etape 3 Vérifiez la seringue préremplie

**3.1** Vérifiez la seringue pour vous assurer que :

- La seringue, le protège-aiguille transparent et le capuchon de l'aiguille ne sont pas fissurés ou endommagés (Figure G).



Figure G

- Le capuchon de l'aiguille est solidement fixé (figure H).



Figure H

- Le ressort du protège-aiguille n'est pas sorti (figure I).

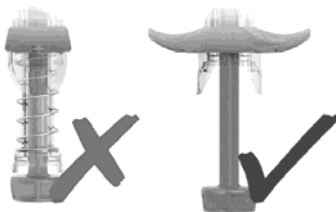


Figure I

**Avertissement : Ne pas** utiliser la seringue si elle présente des signes d'endommagement.

Si c'est le cas, jetez la seringue dans un récipient pour objets pointus et tranchants et contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

### 3.2 Vérifiez le liquide pour vous assurer que :

- Le liquide est transparent, incolore et exempt de particules (figure J).

**Avertissement : Ne pas** utiliser la seringue si le liquide contient des particules, s'il est trouble, coloré ou contient des flocons.

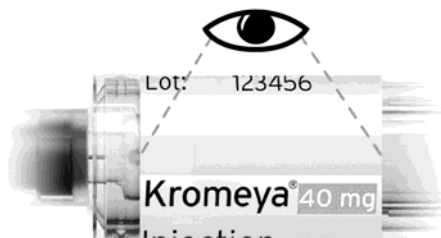


Figure J

### 3.3 Vérifiez l'étiquette pour vous assurer que :

- Le nom sur la seringue indique Kromea (Figure K).
- La date de péremption sur la seringue n'est pas dépassée (Figure K).



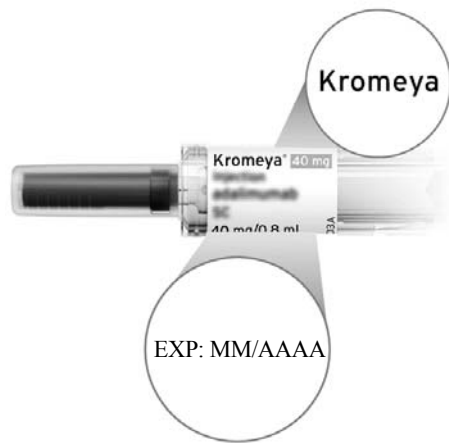


Figure K

**Avertissement : Ne pas** utiliser la seringue si :

- Le nom sur la seringue n'indique pas Kromea.
- La date de péremption sur la seringue est dépassée

Si c'est le cas, jetez la seringue dans un récipient pour objets pointus et tranchants et contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

## Etape 4 Choisissez le site d'injection

4.1 Choisissez un point d'injection (Figure L) :

- En haut des cuisses.
- Sur l'abdomen (injectez à au moins 5 centimètres du nombril).

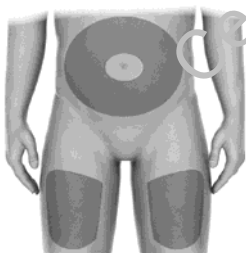


Figure L

4.2 Choisissez un site différent (à au moins 2,5 centimètres du site précédent) à chaque fois, afin de réduire les rougeurs, les irritations et autres problèmes de peau.

**Avertissement : Ne pas** injecter dans une zone sensible (douloureuse), contusionnée (marquée par des bleus), rouge, dure, cicatricielle, ou présentant des vergetures.

**Avertissement :** Si vous souffrez de psoriasis, n'injectez pas dans les lésions ou les plaques rouges, épaisses, surélevées ou squameuses.

## Etape 5 Nettoyez le site d'injection

**5.1** Frottez la peau autour du point d'injection avec un tampon d'alcool pour la nettoyer. (Figure M)

**Avertissement :** Ne pas toucher le point d'injection ni souffler dessus après l'avoir nettoyé.



Figure M

## Etape 6 Faites votre injection

**6.1** Retirez le capuchon de l'aiguille

- Tenez toujours la seringue par le protège-aiguille transparent.
- Tenez la seringue vers le haut et tirez tout droit sur le capuchon de l'aiguille (Figure N).



Figure N

Il se peut que vous voyiez des gouttes de liquide à l'extrémité de l'aiguille.

- Jetez le capuchon de l'aiguille.

**Avertissement : Ne pas toucher l'aiguille.**

## 6.2 Pincez la peau

- Tenez la seringue comme un stylo.
- De l'autre main, pincez doucement la peau (sans serrer) pour éviter d'injecter le médicament dans un muscle (Figure O).

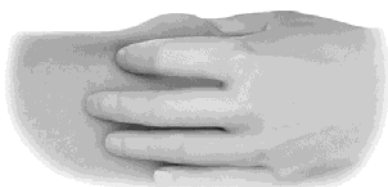


Figure O

## 6.3 Insérez l'aiguille

- D'un mouvement bref et rapide, enfoncez l'aiguille à fond sous la peau, à un angle compris entre 45° et 90° (Figure P).
- Une fois l'aiguille insérée, libérez la peau pincée.

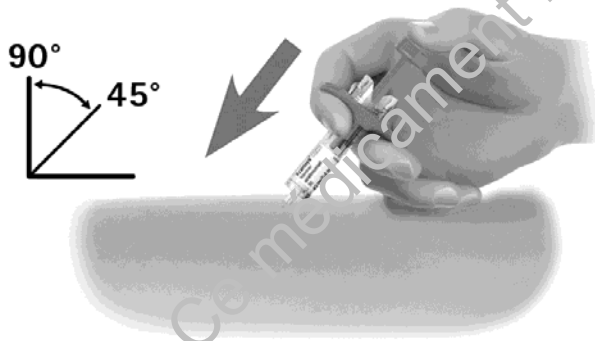


Figure P

## 6.4 Injectez

- En vous servant de votre pouce, enfoncez doucement le piston jusqu'au bout (Figure Q).

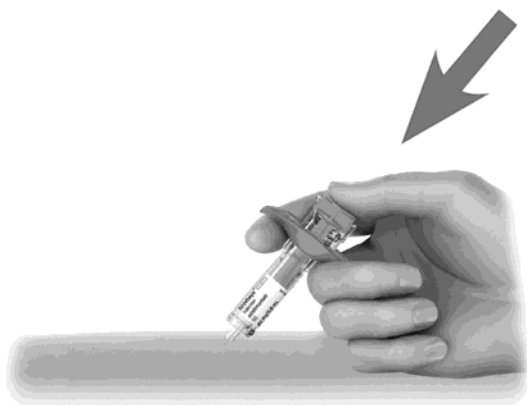


Figure Q

- Poussez le piston une dernière fois pour vous assurer que la dose complète a été injectée (Figure R).
- Maintenez fermement la seringue sous la même inclinaison, sans la remuer. (Figure R).

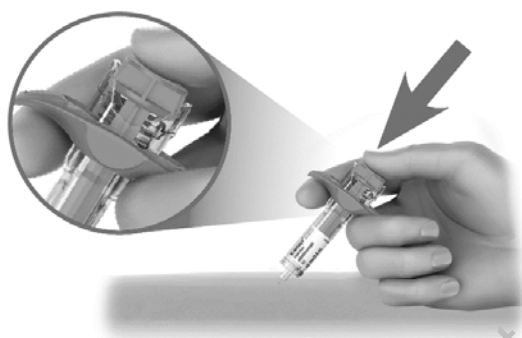


Figure R

**Ne retirez pas** l'aiguille de la peau lorsque le piston atteint son extrémité.

Laissez remonter lentement votre pouce.

Cela permet à l'aiguille de remonter dans le protège-aiguille transparent, qui viendra couvrir toute l'aiguille (Figure S).

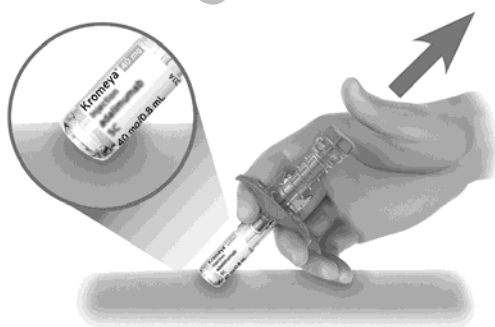


Figure S

**Avertissement :** Appelez votre professionnel de santé ou votre pharmacien si :

- Vous n'avez pas injecté la dose complète, ou
- Le protège-aiguille transparent ne s'active pas après l'injection.

**Avertissement : Ne pas réutiliser une seringue en cas d'injection partielle.**

**N'essayez pas** de remettre le capuchon sur l'aiguille, car cela pourrait entraîner des blessures par piqûre d'aiguille.

**6.5** S'il y a du sang ou du liquide sur le site d'injection, tamponnez doucement la peau avec un coton ou une gaze (Figure T).



*Figure T*

## **Etape 7**    **Jetez votre seringue**

**7.1** Jetez votre seringue usagée dans un récipient pour objets pointus et tranchants immédiatement après usage (Figure U).



*Figure U*

**Avertissement :** Gardez votre récipient pour objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.

**Avertissement :** Ne pas jeter la seringue avec les ordures domestiques.

Si vous n'avez pas de récipient pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un récipient ménager qui :

- Soit en plastique très résistant ;
- Puisse être fermé avec un couvercle hermétique et résistant à la perforation ; cela empêchera les objets tranchants de sortir,
- Soit droit et stable pendant l'utilisation,
- Soit résistant aux fuites, et
- Soit correctement étiqueté pour avertir de la présence de déchets dangereux à l'intérieur du récipient.

**7.2** Lorsque votre récipient pour objets pointus et tranchants sera presque plein, vous devrez vous en débarrasser en suivant les directives locales.

Ne recyclez pas votre récipient à objets pointus et tranchants usagés.

## **Etape 8 Notez votre injection**

**8.1** Pour vous aider à vous rappeler où et quand faire votre prochaine injection, il est conseillé de noter sur un carnet les dates et les points d'injection utilisés. (Figure V).



*Figure V*

## Notice : Information du patient

### **Kromea 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 que l'on vous administre Kromea et pendant le traitement. Conservez cette carte avec vous pendant votre traitement et pendant 4 mois après la dernière injection d'Kromea reçue par vous (ou votre enfant).
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'Kromea et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kromea
3. Comment utiliser Kromea
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kromea
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi

#### **1. Qu'est-ce qu'Kromea et dans quels cas est-il utilisé**

La substance active contenue dans Kromea est l'adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (de défense) de votre organisme.

Kromea est destiné au traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde,
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire,
- arthrite liée à l'enthésite,
- spondylarthrite ankylosante,
- spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante,
- rhumatisme psoriasique,
- psoriasis,
- maladie de Crohn,
- rectocolite hémorragique,
- uvéite non infectieuse.

Le principe actif dans Kromea, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à une cible spécifique dans le corps.

La cible de l'adalimumab est une autre protéine appelée facteur de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ) qui est présente à des taux augmentés dans les maladies inflammatoires mentionnées ci-dessus. En se liant au TNF $\alpha$ , Kromea bloque son action et réduit l'inflammation dans ces maladies.

### Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations.

Kromea est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte.

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, on pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas suffisamment, on vous prescrira Kromea pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

Kromea peut aussi être utilisé pour traiter la polyarthrite sévère, active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

Kromea peut ralentir les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliorer les capacités fonctionnelles.

Habituellement, Kromea est utilisé avec le méthotrexate. Si votre médecin considère que le méthotrexate est inapproprié, Kromea peut être donné seul.

### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite sont des maladies inflammatoires des articulations qui commencent à se manifester dans l'enfance.

Kromea est utilisé pour traiter l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans et l'arthrite liée à l'enthésite chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans.

On pourra d'abord prescrire d'autres traitements de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas suffisamment, on prescrira Kromea aux patients pour traiter leur arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou leur arthrite liée à l'enthésite.

### Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale.

Kromea est utilisé chez l'adulte pour traiter ces maladies

Si vous avez une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces traitements ne fonctionnent pas suffisamment, on vous prescrira Kromea afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

### Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations associée au psoriasis.

Kromea est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Kromea peut ralentir les altérations du cartilage et de l'os des articulations dues à la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

### Psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant

Le psoriasis en plaques est une maladie inflammatoire de la peau qui provoque la formation de plaques squameuses rouges croûteuses couvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques peut aussi



toucher les ongles, entraînant leur effritement, leur épaississement et leur décollement du lit de l'ongle, ce qui peut être douloureux. On pense que le psoriasis est causé par un dérèglement du système immunitaire de l'organisme qui entraîne une augmentation de la production de cellules cutanées.

Kromea est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Kromea est également utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans pour lesquels les médicaments appliqués sur la peau et les traitements par lumière UV n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

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

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif.

Kromea est utilisé pour traiter la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Kromea afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie de Crohn.

#### Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire de l'intestin.

Kromea est utilisé pour traiter la rectocolite hémorragique chez l'adulte. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si ces traitements ne fonctionnent pas suffisamment, on vous prescrira Kromea afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

#### Uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire touchant certaines parties de l'œil. 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). Kromea agit en réduisant cette inflammation.

Kromea 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

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kromea**

### **Ne prenez jamais Kromea**

- si vous êtes allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une infection sévère, y compris une tuberculose, une septicémie (empoisonnement du sang) ou d'autres infections opportunistes (infections inhabituelles liées à un système immunitaire affaibli). 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 (voir "Avertissements et précautions").
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes graves (voir "Avertissements et précautions").

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Kromea.

### Réaction allergique

- Si vous avez des réactions allergiques avec des symptômes tels qu'oppression dans la poitrine, respiration sifflante, sensations vertigineuses, gonflement ou éruption cutanée, arrêtez les injections d'Kromea et contactez votre médecin immédiatement car dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

### Infection

- Si vous avez une infection, y compris une infection de longue durée ou localisée (par exemple, ulcère de jambe), consultez votre médecin avant de commencer Kromea. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Kromea. Ce risque peut augmenter si votre fonction pulmonaire est réduite. Ces infections peuvent être graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries ou autres infections inhabituelles de l'organisme et septicémie (empoisonnement du sang). Ces infections peuvent dans de rares cas, menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes dentaires. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Kromea.

### Tuberculose

- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par adalimumab, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débiter le traitement. Ceci comprendra une évaluation médicale approfondie incluant vos antécédents médicaux et des examens de dépistage (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur votre carte de surveillance. Il est très important de dire à votre médecin si vous avez déjà contracté la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez eu un traitement préventif de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

### Infection migrante/récurrente

- Prévenez votre médecin si vous avez habité ou voyagé dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont fréquentes.
- Prévenez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.

### Virus de l'hépatite B

- Prévenez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Votre médecin devra effectuer un dépistage du VHB. L'adalimumab peut réactiver une infection à VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection au VHB peut être extrêmement grave.

### Patient de plus de 65 ans

- Si vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus sensibles aux infections pendant le traitement par Kromea. Vous et votre médecin devez apporter une attention particulière aux signes d'infection lorsque vous êtes traités par Kromea. Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

### Intervention chirurgicale ou dentaire

- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, prévenez votre médecin que vous êtes traité par Kromea. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter momentanément votre traitement par Kromea.

### Maladie démyélinisante

- Si vous avez ou développez une maladie démyélinisante (maladie affectant la gaine isolante qui protège les nerfs) telle que la sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous devez recevoir ou continuer de recevoir Kromea. 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.

### Vaccins

- Certains vaccins contiennent des formes vivantes mais affaiblies de bactéries ou de virus provoquant des maladies et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Kromea s'ils provoquent des infections. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Il est recommandé, si possible, d'administrer aux enfants toutes les vaccinations prévues pour leur âge avant qu'ils ne commencent le traitement par Kromea. Si vous recevez Kromea alors que vous êtes enceinte, votre enfant peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ 5 mois après la dernière dose reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de votre enfant et aux autres professionnels de santé que vous avez eu Kromea pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

### Insuffisance cardiaque

- Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Kromea, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin.

### Fièvre, hématomes, saignements ou pâleur

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui luttent contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, si vous avez des contusions ou saignez très facilement, si vous présentez une pâleur, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.

### Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de cancers chez des enfants et des adultes traités par adalimumab ou par d'autres anti-TNF $\alpha$ . 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, et une leucémie (cancers qui touchent les cellules sanguines et la moelle osseuse). Si vous prenez Kromea, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme spécifique et sévère de lymphome a été observée chez des patients prenant de l'adalimumab. Certains de ces patients étaient également traités par les médicaments azathioprine ou mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Kromea.

- De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant de l'adalimumab. Si de nouvelles zones de lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des marques ou des zones lésées pré-existantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Des cas de cancers autres que des lymphomes ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNFα. Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNFα est adapté pour vous.
- Dans de rares cas, le traitement par Kromea 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 Kromea.
- Ne donnez pas Kromea aux enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avant l'âge de 2 ans.
- N'utilisez pas la seringue préremplie à 40 mg ou le stylo prérempli à 40 mg si des doses autres que 40 mg sont recommandées.

### **Autres médicaments et Kromea**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Kromea peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (sulfasalazine, hydroxychloroquine, léflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticoïdes ou médicaments contre la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Vous ne devriez pas prendre Kromea en association avec des médicaments contenant les substances actives, anakinra ou abatacept en raison du risque accru d'infection grave. L'association d'adalimumab, ainsi que d'autres antagonistes du TNF, avec l'anakinra ou l'abatacept n'est pas recommandée, en raison de l'éventuel risque accru d'infections, y compris d'infections graves et d'autres interactions pharmacologiques potentielles. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il vous est recommandé d'éviter de débuter une grossesse et vous devez utiliser une contraception adéquate pendant que vous utilisez Kromea et pendant au moins 5 mois après la dernière injection d'Kromea. Si vous devenez enceinte, vous devez consulter votre médecin.

Kromea doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.

D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu de l'adalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu d'adalimumab pendant la grossesse.

Kromea peut être utilisé pendant l'allaitement.

Si vous recevez Kromea pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection. Il est important de prévenir les médecins de votre bébé ainsi que les autres professionnels de santé que vous avez reçu Kromea pendant votre grossesse et ceci, avant que votre bébé ne reçoive ses vaccins. Pour plus d'informations, voir la rubrique sur la vaccination.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Kromea peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (vertiges) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection d'Kromea.

### **Kromea contient du sodium**

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

## **3. Comment utiliser Kromea**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien, en cas de doute.

Kromea est injecté sous la peau (administration sous-cutanée). Les patients nécessitant une dose inférieure à 40 mg doivent utiliser la présentation d'Kromea en flacon de 40 mg.

Les doses d'Kromea recommandées dans chacune des indications approuvées sont présentées dans le tableau suivant.

<b>Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante ou spondylarthrite axiale sans signe radiographique de spondylarthrite ankylosante</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Adultes	40 mg une semaine sur deux	<p>Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'administration de méthotrexate se poursuit pendant l'utilisation d'Kromea. Si votre médecin décide que le méthotrexate ne convient pas, Kromea peut être administré seul.</p> <p>Si vous êtes atteint(e) de polyarthrite rhumatoïde et que vous ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Kromea, votre médecin pourra décider de vous administrer Kromea à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg une semaine sur deux.</p>

<b>Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Enfants, adolescents et adultes à partir de 2 ans, pesant 30 kg ou plus	40 mg une semaine sur deux	Sans objet
Enfants et adolescents à partir de 2 ans, pesant entre 10 kg et moins de 30 kg	20 mg une semaine sur deux	Sans objet

<b>Arthrite liée à l'enthésite</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Enfants, adolescents et adultes à partir de 6 ans, pesant 30 kg ou plus	40 mg une semaine sur deux	Sans objet
Enfants et adolescents à partir de 6 ans, pesant entre 15 kg et moins de 30 kg	20 mg une semaine sur deux	Sans objet

<b>Psoriasis en plaques</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Adultes	<p>Dose initiale de 80 mg (en deux injections de 40 mg en une journée), suivie de 40 mg une semaine sur deux, commençant une semaine après la dose initiale.</p> <p>Vous devez continuer de recevoir les injections d'Kromea aussi longtemps que votre médecin vous l'a indiqué.</p>	Si cette dose n'est pas assez efficace, votre médecin peut augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg une semaine sur deux.
Enfants et adolescents âgés de 4	Dose initiale de 40 mg, suivie	Sans objet

à 17 ans et pesant 30 kg ou plus	par 40 mg une semaine plus tard.  Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.	
Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans, pesant entre 15 kg et moins de 30 kg	Dose initiale de 20 mg, suivie par 20 mg une semaine plus tard.  Ensuite, la dose habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.	Sans objet

<b>Maladie de Crohn</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Enfants, adolescents et adultes à partir de 6 ans, pesant 40 kg ou plus	Dose initiale de 80 mg (en deux injections de 40 mg en une journée), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.  Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra prescrire une dose initiale de 160 mg (en quatre injections de 40 mg en une journée, ou deux injections de 40 mg par jour sur deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (en deux injections de 40 mg en une journée, deux semaines plus tard.  Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.	Si cette dose n'est pas assez efficace, votre médecin peut augmenter la fréquence d'administration à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg une semaine sur deux.
Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, pesant moins de 40 kg	Dose initiale de 40 mg, suivie par 20 mg deux semaines plus tard.  Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra prescrire une première dose de 80 mg (en deux injections de 40 mg en une journée), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.  Ensuite, la dose habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.	Si cette dose n'est pas assez efficace, votre médecin peut augmenter la fréquence d'administration à 20 mg toutes les semaines.

<b>Rectocolite hémorragique</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Adultes	Dose initiale de 160 mg (en quatre injections de 40 mg en une journée, ou deux injections de 40 mg par jour sur deux jours consécutifs), suivie de 80 mg	Si cette dose n'est pas assez efficace, votre médecin peut augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg une semaine sur deux.

	(en deux injections de 40 mg en une journée) deux semaines plus tard.  Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.	
--	---	--

<b>Uvéite non infectieuse</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Adultes	Dose initiale de 80 mg (en deux injections de 40 mg), suivie de 40 mg une semaine sur deux, commençant une semaine après la dose initiale. Vous devez continuer de recevoir les injections d’Kromeya aussi longtemps que votre médecin vous l’a indiqué.	Les corticoïdes ou les autres médicaments qui influent sur le système immunitaire peuvent être poursuivis pendant le traitement par Kromeya. Kromeya peut également être administré seul.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans, pesant moins de 30 kg	20 mg une semaine sur deux	Votre médecin peut prescrire une dose initiale de 40 mg, qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle. Le traitement par Kromeya est recommandé en association avec le méthotrexate.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans, pesant au moins 30 kg	40 mg une semaine sur deux	Votre médecin peut aussi prescrire une dose initiale de 80 mg, qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle. Le traitement par Kromeya est recommandé en association avec le méthotrexate.

### **Mode et voie d’administration**

Kromeya est administré par injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

Pour des instructions détaillées sur la manière d’injecter Kromeya, consulter la section 7 « Mode d’emploi ».

### **Si vous avez utilisé plus d’Kromeya que vous n’auriez dû**

Si vous avez injecté, accidentellement, Kromeya plus souvent que vous n’auriez dû, contactez votre médecin ou pharmacien et expliquez-lui que vous en avez pris plus que prévu. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

### **Si vous oubliez d’utiliser Kromeya**

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Kromeya 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 Kromea**

La décision d'arrêter d'utiliser Kromea doit être discutée avec votre médecin. Vos symptômes peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart sont légers ou peu importants. Cependant certains peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir 4 mois ou plus après la dernière injection d'Kromea.

**Consulter un médecin en urgence** si vous constatez l'un des signes suivants de réaction allergique ou d'insuffisance cardiaque :

- éruption cutanée sévère, urticaire;
- gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds.

**Avertissez votre médecin dès que possible** si vous constatez un des effets suivants

- des signes et symptômes d'infection tels que fièvre, sensations de nausées ou de malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant, sensation de faiblesse ou de fatigue, ou toux ;
- des symptômes de problèmes nerveux tels que picotements, engourdissements, vision double ou faiblesse des bras ou des jambes ;
- des signes de cancer de la peau, tels qu'une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas ;
- des signes et symptômes évoquant des troubles sanguins tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur.

Les effets secondaires suivants ont été observés avec l'adalimumab :

**Très fréquent** (peut affecter plus d 1 personne sur 10)

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (au ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- rash ;
- douleurs dans les muscles.

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l'oreille ;
- infections de la bouche (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière) ;

- déshydratation ;
- troubles de l'humeur (y compris dépression) ;
- anxiété ;
- sommeil difficile ;
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement ;
- migraine ;
- symptômes de compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes) ;
- troubles de la vision ;
- inflammation oculaire ;
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux ;
- vertiges (sensation que la pièce tourne autour de soi) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- bouffées de chaleur ;
- hématomes (gonflement solide avec du sang coagulé sous la peau) ;
- toux ;
- asthme ;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonnement, brûlure gastrique) ;
- reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse oculaire et de la bouche) ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée avec démangeaisons ;
- ecchymoses ;
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis ;
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (accumulation de liquide dans l'organisme, qui provoque un gonflement des tissus affectés) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes ;
- mauvaise cicatrisation.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections inhabituelles (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée) ;
- infections neurologiques (y compris méningite virale) ;
- infections oculaires ;
- infections bactériennes ;
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin) ;
- cancer incluant cancer affectant le système lymphatique (lymphome) et mélanome (un type de cancer de la peau) ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent une maladie appelée sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;

- tremblements ;
- neuropathie (lésions des nerfs) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- vision double
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles ;
- sensation de battements cardiaques irréguliers tels que palpitations ;
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un œdème des chevilles ;
- crise cardiaque ;
- poche dans la paroi d'une grosse artère, inflammation et caillot dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin ;
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (y compris inflammation) ;
- embolie pulmonaire (obstruction d'une artère du poumon) ;
- épanchement pleural (accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale) ;
- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos ;
- difficulté à avaler ;
- œdème du visage (gonflement) ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose du foie (accumulation de graisse dans les cellules du foie) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (un trouble immunitaire comprenant une inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes) ;
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques (tels que l'inflammation du nerf optique de l'œil et syndrome de Guillain-Barré, une maladie pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps ;
- arrêt de la fonction de pompage du cœur ;
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons) ;
- perforation intestinale (trou dans la paroi de l'intestin) ;
- hépatite (inflammation du foie) ;
- réactivation d'une infection par hépatite B ;
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps) ;
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau) ;
- syndrome de Stevens-Johnson (réaction potentiellement mortelle se manifestant par des symptômes semblables à ceux de la grippe et par une éruption cutanée avec formation de cloques) ;
- œdème du visage (gonflement) avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau) ;
- syndrome de type lupus ;
- angioedème (gonflement localisée de la peau) ;
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaison).

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (cancer hématologique rare souvent mortel) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;

- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire).

Certains effets indésirables observés avec l'adalimumab ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examens sanguins. Ils incluent :

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- taux faibles de globules blancs ;
- taux faibles de globules rouges ;
- élévation des taux de lipides dans le sang ;
- augmentation des enzymes hépatiques.

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevés de globules blancs ;
- taux faibles de plaquettes ;
- élévation des taux d'acide urique dans le sang ;
- taux anormaux de sodium dans le sang ;
- taux faibles de calcium dans le sang ;
- taux faibles de phosphate dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux élevés de lactate déshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang ;
- taux faible de potassium dans le sang.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- taux élevé de bilirubine (test sanguin du foie).

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Kromeya**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette/la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), un seul stylo prérempli de Kromeya peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximale de 14 jours, en le protégeant de la lumière. Après avoir été retiré du réfrigérateur pour être conservé à température ambiante, votre stylo prérempli **doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté**, même s'il est remis au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle le stylo a été retiré la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle il doit être jeté.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Kromeya**

- La substance active est l'adalimumab. Chaque stylo prérempli contient 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution.
- Les autres composants sont : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, mannitol, chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente Kromeya en stylo prérempli et contenu de l'emballage extérieur**

Kromeya 40 mg, solution injectable (pour injection) en stylo prérempli est présenté sous forme de 0,8 mL de solution stérile, limpide, incolore de 40 mg d'adalimumab.

Le stylo prérempli d'Kromeya contient une seringue préremplie avec Kromeya. Chaque boîte contient 2 ou 6 stylos préremplis, avec 2 ou 6 tampons d'alcool.

Kromeya est disponible en flacon, en seringue préremplie et en stylo prérempli.

### **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Allemagne

### **Fabricant**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36,  
8055 Graz  
Autriche

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italie

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Autres sources d'information

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

## **7. Mode d'emploi**

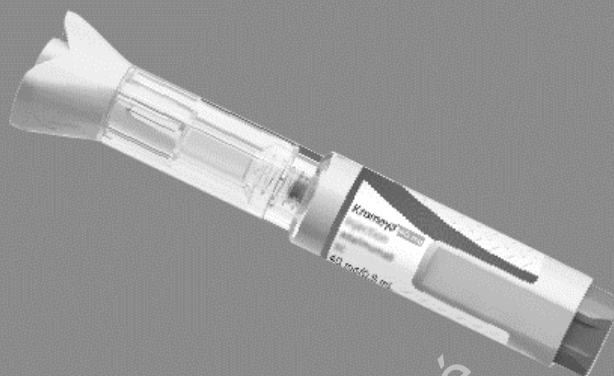
Veillez à lire, comprendre et respecter ce Mode d'emploi avant d'injecter Kromea. Avant la première utilisation, votre professionnel de santé devra vous montrer comment préparer et injecter Kromea correctement avec la seringue préremplie. Si vous avez des questions, parlez-en à votre professionnel de santé.

Ce médicament n'est plus autorisé

## 7. Mode d'emploi

**Kromeya<sup>®</sup>**

Stylo prérempli à usage unique  
(adalimumab) pour  
injection sous-cutanée  
40mg



**Remarque : images à des fins d'illustration uniquement**

**Lisez attentivement ces instructions en entier avant d'utiliser votre stylo prérempli Kromeya.**

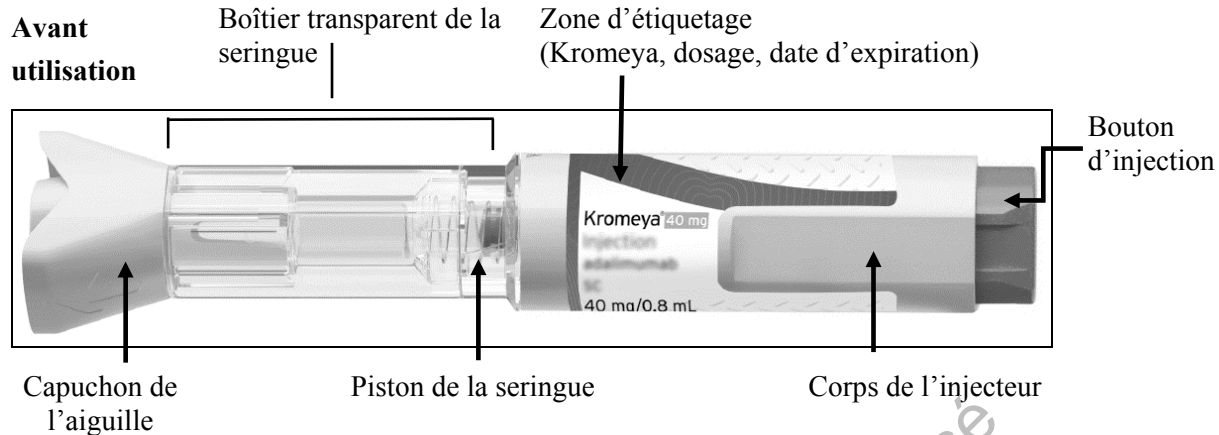
### Informations importantes

- N'utilisez le stylo prérempli Kromeya que si votre professionnel de santé vous a appris à l'utiliser correctement.
- Le stylo prérempli Kromeya se présente sous la forme d'un stylo prérempli à usage unique prêt à l'emploi pour administrer une dose complète d'adalimumab.
- Injectez toujours selon la technique que votre professionnel de la santé vous a enseignée.
- Les enfants de moins de 12 ans ne sont pas autorisés à pratiquer eux-mêmes l'injection ; celle-ci doit être faite par un adulte qualifié.
- Gardez le stylo prérempli Kromeya hors de la portée des enfants.
- **Ne pas** insérer les doigts dans l'ouverture du dispositif de sécurité.
- **Ne pas** utiliser un stylo prérempli Kromeya qui a été congelé ou laissé à la lumière directe du soleil.
- Si vous avez des questions ou des préoccupations, parlez-en à votre professionnel de santé.

### Informations sur le stockage

- Rangez le stylo prérempli dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.
- Conservez le stylo prérempli au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.
- Si nécessaire, par exemple en voyage, un seul stylo prérempli peut être conservé à température ambiante jusqu'à 14 jours.

## Familiarisez-vous avec votre stylo prérempli Kromea



## Après utilisation



## Etape 1

### Préparez votre injection

Chaque boîte de stylos préremplis Kromea est livrée avec deux ou six stylos.

**1.1** Préparez une surface plane propre, par exemple une table ou un plan de travail, dans un endroit bien éclairé.

**1.2** Il vous faudra également (Figure A) :

- un tampon d'alcool (inclus dans la boîte)
- un tampon de coton ou de gaze, et



- un récipient pour objets pointus et tranchants.

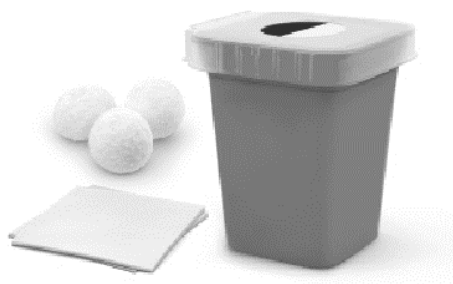


Figure A

1.3 Retirez la boîte du réfrigérateur (Figure B).

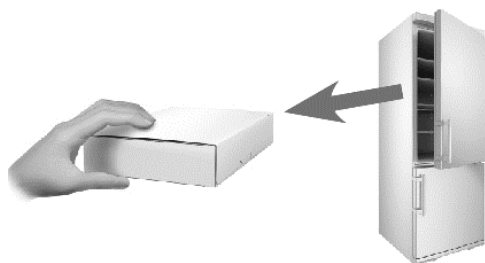


Figure B

1.4 Vérifiez la date d'expiration sur le côté de la boîte (Figure C).

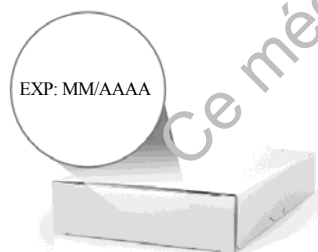


Figure C

**Avertissement : Ne pas** utiliser si la date d'expiration est passée.

1.5 Retirez un stylo prérempli de sa boîte d'origine :

- placez deux doigts au niveau de l'étiquette
- tirez le stylo prérempli tout droit vers le haut pour le sortir de l'emballage (Figure D).

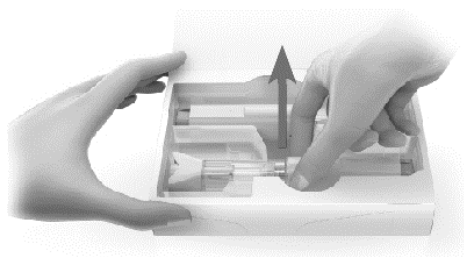


Figure D

Posez-le sur une surface propre et plane.

**1.6** Remettez le(s) stylo(s) prérempli(s) restant(s) dans sa(leur) boîte d'origine au réfrigérateur (Figure E).

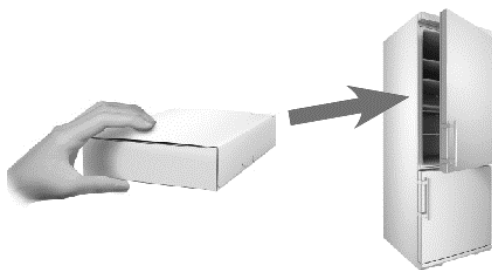


Figure E

Consultez la rubrique Informations sur le stockage pour savoir comment stocker votre(vos) stylo(s) prérempli(s) inutilisé(s).

**1.7** Laissez le stylo prérempli à température ambiante pendant au moins 30 minutes pour permettre au médicament de se réchauffer (Figure F).



Figure F

L'injection du médicament froid peut être douloureuse.

**Avertissement : Ne pas** réchauffer le stylo prérempli de toute autre manière, par exemple au micro-ondes, dans l'eau chaude, ou à la lumière directe du soleil.

**Avertissement : Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt(e) à réaliser l'injection.

## Etape 2

### Lavez-vous les mains

2.1 Lavez-vous bien les mains à l'eau et au savon, (Figure G) puis séchez-les bien.

**Avertissement :** Les gants ne remplacent pas la nécessité de se laver les mains.



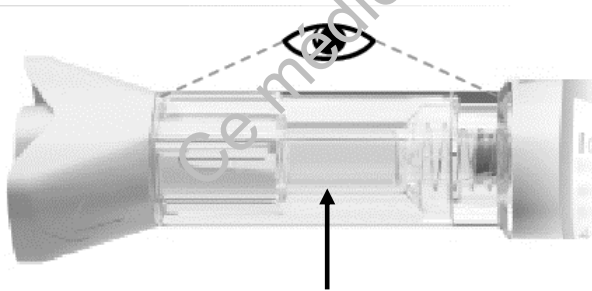
Figure G

## Etape 3

### Vérifiez le stylo prérempli

3.1 Vérifiez le boîtier transparent de la seringue pour vous assurer que :

- Le liquide est transparent, incolore et exempt de particules (figure H).
- La seringue en verre n'est pas fissurée ni cassée (Figure H).



Boîtier transparent de la seringue

Figure H

**Avertissement :** Ne pas utiliser le stylo prérempli si le liquide contient des particules, s'il est trouble, coloré, contient des flocons, ou présente le moindre signe de dommage.

Si c'est le cas, jetez-le dans un récipient pour objets pointus et tranchants et contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

3.2 Vérifiez l'étiquette pour vous assurer que :

- Le nom sur le stylo prérempli indique Kromeya (Figure I).

- La date de péremption figurant sur le stylo prérempli n'est pas dépassée (Figure I).

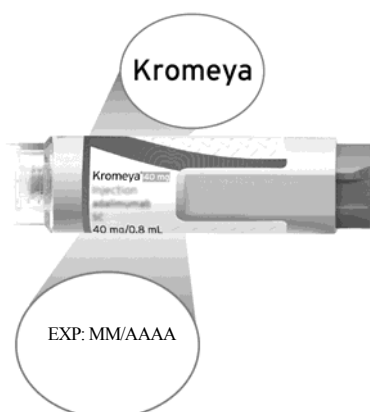


Figure I

**Avertissement : Ne pas** utiliser le stylo prérempli si le nom mentionné sur l'étiquette n'est pas Kromea et/ou si la date de péremption figurant sur l'étiquette est dépassée.

Si c'est le cas, jetez le stylo prérempli dans un récipient pour objets pointus et tranchants et contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

## Etape 4

### Choisissez le site d'injection

#### 4.1 Choisissez un point d'injection (Figure J) :

- En haut des cuisses.
- Sur l'abdomen (injectez à au moins 5 centimètres du nombril).

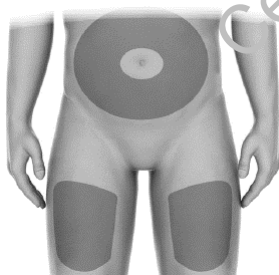


Figure J

#### 4.2 Choisissez un site différent (à au moins 2,5 centimètres du site précédent) à chaque fois, afin de réduire les rougeurs, les irritations et autres problèmes de peau.

**Avertissement : Ne pas** injecter dans une zone sensible (douloureuse), contusionnée (marquée par des bleus), rouge, dure, cicatricielle, ou présentant des vergetures.

**Avertissement :** Si vous souffrez de psoriasis, n'injectez **pas** dans les lésions ou les plaques rouges, épaisses, surélevées ou squameuses.

## Etape 5

### Nettoyez le site d'injection

**5.1** Frottez la peau autour du point d'injection avec un tampon d'alcool pour la nettoyer (Figure K).

**Avertissement :** Ne **pas** toucher le point d'injection ni souffler dessus après l'avoir nettoyé.

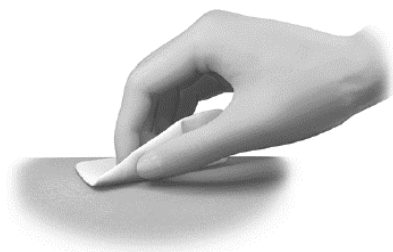


Figure K

## Etape 6

### Faites votre injection

**6.1** Retirez le capuchon de l'aiguille

- Tenez le stylo prérempli vers le haut et tirez tout droit sur le capuchon de l'aiguille (Figure L).

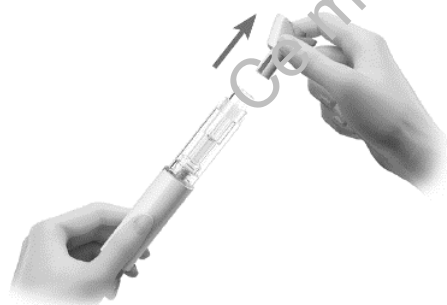


Figure L

Il se peut que vous voyiez des gouttes de liquide à l'extrémité de l'aiguille.

- Jetez le capuchon d'aiguille.

**Avertissement :** Ne **pas** tourner le capuchon.

**Avertissement :** Ne **pas** remettre le capuchon sur le stylo prérempli.

## 6.2 Positionnez le stylo prérempli

- Tenez le stylo prérempli de manière à voir le boîtier transparent de la seringue.
- Placez votre pouce au-dessus du bouton d'injection jaune (sans le toucher) (Figure M).



Figure M

- Placez le stylo prérempli contre votre peau à un angle de 90° (Figure N).



Figure N

Avant injection

- Poussez et tenez fermement le stylo prérempli contre votre peau jusqu'à ce que le dispositif de sécurité soit complètement enfoncé. Ceci déverrouille le bouton d'injection (Figure O).

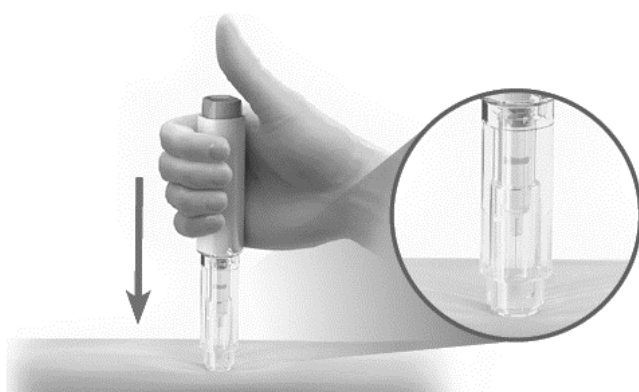


Figure O

Avant injection

### 6.3 Administrez l'injection

- Appuyez sur le bouton d'injection (Figure P).  
Vous entendrez un fort déclic, signifiant que l'injection a commencé.
- Continuez à **TENIR** fermement le stylo prérempli.
- **SURVEILLEZ** le piston de la seringue pour vous assurer qu'il descend jusqu'au bout (Figure P).

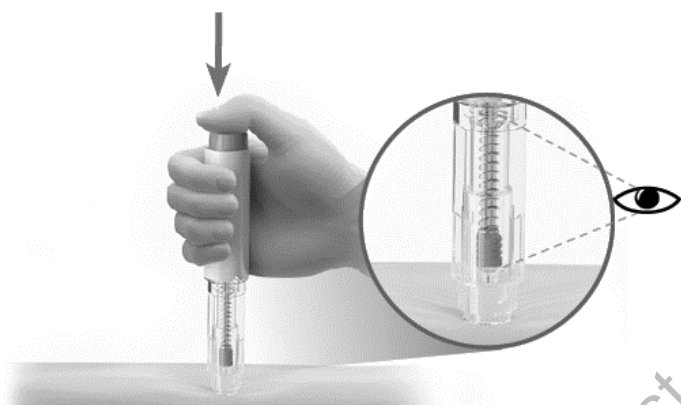


Figure P

Après injection

**Avertissement : Ne pas** enlever le stylo prérempli de la peau jusqu'à ce que le piston soit complètement descendu et que tout le liquide ait été injecté.

- Lorsque le piston de la seringue est descendu jusqu'au fond et s'est arrêté, maintenez-le encore pendant 5 secondes.
- Enlevez le stylo prérempli de votre peau (Figure Q).

Le dispositif de sécurité glisse alors vers le bas et se verrouille en place pour vous protéger de l'aiguille. (Figure Q).

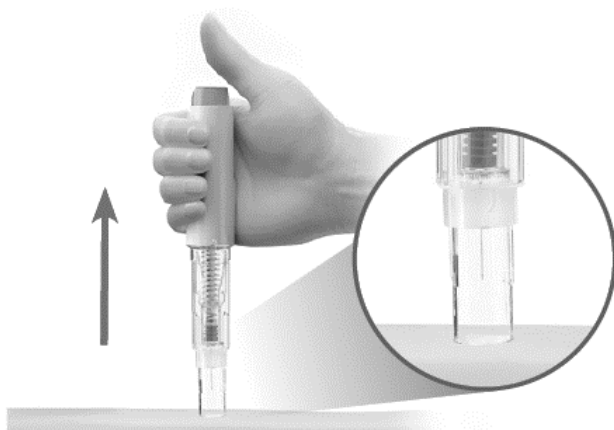


Figure Q

**Avvertissement :** Si vous rencontrez un problème, appelez votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

**6.4** S'il y a du sang ou du liquide sur la peau, traitez le site d'injection en tamponnant doucement la peau avec un coton ou une gaze (Figure R).



Figure R

## Etape 7

### Jetez votre stylo prérempli

**7.1** Jetez votre stylo prérempli usagé dans un récipient pour objets pointus et tranchants immédiatement après usage (Figure S).



Figure S



Avertissement : Gardez votre récipient pour objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.

Avertissement : Ne pas jeter le stylo prérempli avec les ordures domestiques.

Si vous n'avez pas de récipient pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un récipient ménager qui :

- Soit en plastique très résistant ;
- Puisse être fermé avec un couvercle hermétique et résistant à la perforation ; cela empêchera les objets tranchants de sortir ;
- Soit droit et stable pendant l'utilisation,
- Soit résistant aux fuites, et
- Soit correctement étiqueté pour avertir de la présence de déchets dangereux à l'intérieur du récipient.

**7.2** Lorsque votre récipient pour objets pointus et tranchants est presque plein, vous devrez vous en débarrasser en suivant les directives locales.

Ne pas recycler votre récipient à objets pointus et tranchants usagés.

## **Etape 8**

### **Notez votre injection**

**8.1** Pour vous aider à vous rappeler où et quand faire votre prochaine injection, vous devriez noter sur un carnet les dates et les points d'injection utilisés (Figure T).



*Figure T*

## Notice : Information du patient

### **Kromeya 40 mg/0,8 mL, solution injectable pour usage pédiatrique** 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.

**Veuillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant ne prenne ce médicament car elle contient des informations importantes.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une carte de surveillance qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on administre Kromeya à votre enfant et pendant le traitement. Vous ou votre enfant devez conserver cette carte pendant votre traitement et pendant 4 mois après la dernière injection d'Kromeya reçue par vous (ou votre enfant).
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'Kromeya et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne prenne Kromeya
3. Comment utiliser Kromeya
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kromeya
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi

#### **1. Qu'est-ce qu'Kromeya et dans quels cas est-il utilisé**

La substance active contenue dans Kromeya est l'adalimumab, un médicament qui agit sur le système immunitaire (de défense) de votre organisme.

Kromeya est destiné au traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
- arthrite liée à l'enthésite
- psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent
- maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent
- uvéite chez l'enfant et l'adolescent

Le principe actif dans Kromeya, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à une cible spécifique dans l'organisme.

La cible de l'adalimumab est une autre protéine appelée facteur de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ) qui est présente à des taux augmentés dans les maladies inflammatoires mentionnées ci-dessus. En se liant au TNF $\alpha$ , Kromeya bloque son action et réduit l'inflammation dans ces maladies.

#### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite sont des maladies inflammatoires des articulations qui commencent à se manifester dans l'enfance.

Kromea est utilisé pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements de fond tels que du méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas suffisamment bien, votre enfant peut recevoir Kromea pour traiter son arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou 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.

Kromea est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques sévère chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans pour lesquels les médicaments appliqués sur la peau et le traitement par lumière UV n'ont pas été assez efficaces ou ne sont pas adaptés.

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

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire de l'intestin.

Kromea est indiqué pour le traitement de la maladie de Crohn chez les enfants âgés de 6 à 17 ans. Votre enfant peut d'abord recevoir d'autres traitements. Si ces traitements ne fonctionnent pas assez bien, votre enfant peut recevoir Kromea pour réduire les signes et symptômes de sa maladie.

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

L'uvéite non infectieuse est une maladie inflammatoire qui touche certaines parties de l'œil. L'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). Kromea agit en réduisant cette inflammation.

Kromea 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.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne prenne Kromea**

### **N'utilisez jamais Kromea**

- si votre enfant est allergique à l'adalimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si votre enfant a une infection sévère, y compris une tuberculose, une septicémie (empoisonnement du sang) ou d'autres infections opportunistes (infections inhabituelles liées à un système immunitaire affaibli). Il est important de signaler à votre médecin si votre enfant présente des signes d'infections, par exemple de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires (voir "Avertissements et précautions").
- Si votre enfant souffre d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Il est important d'informer votre médecin si votre enfant a ou a eu des problèmes cardiaques graves (voir "Avertissements et précautions").

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien avant de prendre Kromeya.

### Réaction allergique

- Si votre enfant présente des réactions allergiques symptomatiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections d'Kromeya et contactez votre médecin immédiatement car dans de rares cas, ces réactions peuvent menacer le pronostic vital.

### Infection

- Si votre enfant a une infection, y compris une infection de longue durée ou localisée (par exemple, ulcère de jambe), consultez votre médecin avant de commencer Kromeya. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Votre enfant peut développer plus facilement des infections au cours du traitement par Kromeya. Ce risque peut augmenter si sa fonction pulmonaire est réduite. Ces infections peuvent être plus graves et elles incluent tuberculose, infections causées par des virus, des champignons, des parasites ou des bactéries ou autres infections inhabituelles de l'organisme et septicémie (empoisonnement du sang). Ces infections peuvent dans de rares cas, menacer la vie du patient. Il est important de prévenir votre médecin si votre enfant présente des symptômes tels que de la fièvre, s'il a des plaies, s'il se sent fatigué ou s'il a des problèmes dentaires. Votre médecin peut recommander d'arrêter momentanément le traitement par Kromeya.

### Tuberculose

- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par adalimumab, 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 (par exemple radiographie pulmonaire et test tuberculinique). La réalisation et les résultats de ces tests devront être enregistrés sur la carte de surveillance de votre enfant. Il est très important de dire à votre médecin si votre enfant a déjà contracté la tuberculose ou s'il a été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Une tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si votre enfant a eu un traitement préventif de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

### Infection migrante/récurrente

- Prévenez votre médecin si votre enfant a habité ou voyagé dans des régions où les infections fongiques telles qu'histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose sont fréquentes.
- Prévenez votre médecin si votre enfant a des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.

### Virus de l'hépatite B

- Prévenez votre médecin si votre enfant est porteur du virus de l'hépatite B (VHB), s'il a une infection à virus de l'hépatite B active ou si vous pensez qu'il peut avoir un risque de contracter le VHB. Le médecin de votre enfant devra effectuer un dépistage du VHB chez votre enfant. L'adalimumab peut réactiver une infection à VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si votre enfant prend d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation de l'infection au VHB peut être extrêmement grave.

### Symptômes d'infection

- Il est important de signaler à votre médecin si votre enfant présente des signes d'infection tels que de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires.

### Interventions chirurgicale ou dentaire

- Si votre enfant doit subir une intervention chirurgicale ou dentaire, prévenez votre médecin qu'il est traité par Kromea. Votre médecin peut recommander d'arrêter momentanément le traitement par Kromea.

### Maladie démyélinisante

- Si votre enfant a ou développe une maladie démyélinisante (maladie affectant la gaine isolante qui protège les nerfs) telle que la sclérose en plaques, votre médecin évaluera s'il doit recevoir ou continuer de recevoir Kromea. Informez immédiatement votre médecin si votre enfant présente des symptômes tels que des modifications de la vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes, ou un engourdissement ou des fourmillements dans une partie du corps.

### Vaccin

- Certains vaccins contiennent des formes vivantes mais affaiblies de bactéries ou de virus provoquant des maladies et ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Kromea s'ils provoquent des infections. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination. Il est recommandé, si possible, d'administrer aux enfants toutes les vaccinations prévues pour leur âge avant qu'ils ne commencent le traitement par Kromea. Si vous recevez Kromea alors que vous êtes enceinte, votre enfant peut présenter un risque plus élevé d'avoir une infection pendant environ 5 mois après la dernière dose reçue pendant la grossesse. Il est important de dire aux médecins de votre enfant et aux autres professionnels de santé que vous avez eu Kromea pendant votre grossesse ; ils pourront ainsi décider quand votre bébé devra recevoir ses vaccins.

### Insuffisance cardiaque

- Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si votre enfant a une insuffisance cardiaque légère et qu'il est traité par Kromea, l'état de son insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. S'il développe de nouveaux symptômes ou si ceux de l'insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin déterminera si votre enfant peut recevoir Kromea.

### Fièvre, hématomes, saignements ou pâleur

- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident l'organisme de votre enfant à lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si votre enfant a une fièvre qui ne disparaît pas, des contusions ou s'il saigne très facilement ou semble très pâle, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.

### Cancer

- Il y a eu de très rares cas de certains types de cancers chez des enfants et des adultes traités par adalimumab ou par d'autres anti-TNF $\alpha$ . Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un lymphome et une leucémie (cancers qui touchent les cellules sanguines et la moelle osseuse). Si votre enfant est traité par Kromea, le risque d'avoir un lymphome, une leucémie ou d'autres cancers peut augmenter. Dans de rares cas, une forme spécifique et sévère

de lymphome a été observée chez des patients prenant de l'adalimumab. Certains de ces patients étaient également traités par les médicaments azathioprine ou mercaptopurine. Indiquez à votre médecin si votre enfant prend de l'azathioprine ou de la mercaptopurine avec Kromea.

- De plus, des cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant de l'adalimumab. Si de nouvelles zones de lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des marques ou des zones lésées 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 $\alpha$ . Si votre enfant souffre de BPCO ou est un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF $\alpha$  est adapté pour votre enfant.
- Dans de rares cas, le traitement par Kromea 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 Kromea**

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

Kromea peut être pris en association avec le méthotrexate ou certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide et préparations injectables à base de sels d'or), corticoïdes ou médicaments contre la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Votre enfant ne doit pas prendre Kromea en association avec des médicaments contenant les substances actives anakinra ou abatacept en raison du risque accru d'infection grave. L'association d'adalimumab, ainsi que d'autres antagonistes du TNF, avec l'anakinra ou l'abatacept n'est pas recommandée, en raison de l'éventuel risque accru d'infections, y compris d'infections graves et d'autres interactions pharmacologiques potentielles. Si vous vous posez des questions, consultez votre médecin.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous pensez que votre fille peut être enceinte ou planifie une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il est recommandé à votre fille d'éviter de débiter une grossesse et elle doit utiliser une contraception adéquate pendant qu'elle utilise Kromea et pendant au moins 5 mois après la dernière injection d'Kromea. Si votre fille devient enceinte, vous devez consulter son médecin.

Kromea doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.

D'après une étude sur la grossesse, il n'existait pas de risque plus élevé d'anomalies congénitales lorsque la mère avait reçu de l'adalimumab pendant la grossesse par rapport aux mères ayant la même maladie et n'ayant pas reçu d'adalimumab pendant la grossesse.

Kromea peut être utilisé pendant l'allaitement.

Si votre fille a reçu Kromea 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 reçu Kromea pendant sa grossesse et ceci, avant que son bébé ne reçoive ses vaccins (pour plus d'informations, voir la rubrique sur la vaccination).

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kromea peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (vertiges) et des troubles de la vision peuvent survenir après l'injection Kromea.

### Kromea contient du sodium

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

## 3. Comment utiliser Kromea

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions du médecin de votre enfant ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès du médecin de votre enfant ou de votre pharmacien en cas de doute ou si vous avez des questions. Votre médecin pourra prescrire un autre dosage d'Kromea si votre enfant a besoin d'une dose différente.

Kromea est injecté sous la peau (administration sous-cutanée). Une seringue préremplie de 40 mg et un stylo prérempli de 40 mg sont également disponibles.

Les doses d'Kromea recommandées dans chacune des indications approuvées sont présentées dans le tableau suivant.

<b>Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Enfants, adolescents et adultes à partir de 2 ans, pesant 30 kg ou plus	40 mg une semaine sur deux	Sans objet
Enfants et adolescents à partir de 2 ans, pesant entre 19 kg et moins de 30 kg	20 mg une semaine sur deux	Sans objet

<b>Arthrite liée à l'enthésite</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Enfants, adolescents et adultes à partir de 6 ans, pesant 30 kg ou plus	40 mg une semaine sur deux	Sans objet
Enfants et adolescents à partir de 6 ans, pesant entre 15 kg et moins de 30 kg	20 mg une semaine sur deux	Sans objet

<b>Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans et pesant 30 kg ou plus	Dose initiale de 40 mg, suivie par 40 mg une semaine plus tard.	Sans objet

	Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.	
Enfants et adolescents âgés de 4 à 17 ans, pesant entre 15 kg et moins de 30 kg	Dose initiale de 20 mg, suivie par 20 mg une semaine plus tard.  Ensuite, la dose 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>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Enfants, adolescents et adultes de 6 à 17 ans, pesant 40 kg ou plus	Dose initiale de 80 mg (en deux injections de 40 mg en une journée), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.  Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra prescrire une dose initiale de 160 mg (en quatre injections de 40 mg en une journée, ou deux injections de 40 mg par jour sur deux jours consécutifs), suivie de 80 mg (en deux injections de 40 mg en une journée) deux semaines plus tard.  Ensuite, la dose habituelle est de 40 mg une semaine sur deux.	Si cette dose n'est pas assez efficace, votre médecin peut augmenter la fréquence d'administration à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg une semaine sur deux.
Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, pesant moins de 40 kg	Dose initiale de 40 mg, suivie par 20 mg deux semaines plus tard.  Si une réponse plus rapide est nécessaire, votre médecin pourra prescrire une première dose de 80 mg (en deux injections de 40 mg en une journée), suivie de 40 mg deux semaines plus tard.  Ensuite, la dose habituelle est de 20 mg une semaine sur deux.	Si cette dose n'est pas assez efficace, votre médecin peut augmenter la fréquence d'administration à 20 mg toutes les semaines.



<b>Uvérite chez l'enfant et l'adolescent</b>		
<b>Âge ou poids corporel</b>	<b>Quelle dose prendre, et à quelle fréquence ?</b>	<b>Remarques</b>
Enfants et adolescents à partir de 2 ans, pesant moins de 30 kg	20 mg une semaine sur deux	Votre médecin peut prescrire une dose initiale de 40 mg, qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle. Le traitement par Kromeya est recommandé en association avec le méthotrexate.
Enfants et adolescents à partir de 2 ans, pesant au moins 30 kg	40 mg une semaine sur deux	Votre médecin peut aussi prescrire une dose initiale de 80 mg, qui pourra être administrée une semaine avant le début de la dose habituelle. Le traitement par Kromeya est recommandé en association avec le méthotrexate.

### **Mode et voie d'administration**

Kromeya est administré par injection sous la peau (en injection sous-cutanée).

Pour des instructions détaillées sur la manière d'injecter Kromeya, consulter la section 7 « Mode d'emploi ».

### **Si vous avez injecté plus d'Kromeya que vous n'auriez dû**

Si vous avez injecté, accidentellement, un volume plus important de solution d'Kromeya ou si vous avez injecté Kromeya plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin et dites-lui que votre enfant en a reçu plus qu'il n'aurait dû. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament ou le flacon, même vide.

### **Si vous avez injecté moins d'Kromeya que vous n'auriez dû**

Si vous avez injecté accidentellement un volume moins important de solution d'Kromeya ou si vous avez injecté Kromeya moins souvent que le médecin ou le pharmacien de votre enfant ne l'avait indiqué, contactez le médecin ou le pharmacien de votre enfant et dites-lui que votre enfant en a reçu moins qu'il n'aurait dû. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament ou le flacon, même vide.

### **Si vous oubliez d'utiliser Kromeya**

Si vous oubliez d'administrer une injection à votre enfant, vous devez injecter la dose d'Kromeya dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez à votre enfant la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

### **Si votre enfant arrête d'utiliser Kromeya**

La décision d'arrêter d'utiliser Kromeya doit être discutée avec le médecin de votre enfant. Les symptômes de votre enfant peuvent revenir à l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou 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 4 mois ou plus après la dernière injection d’Kromea.

**Consulter un médecin en urgence** si vous constatez l’un des signes suivants de réaction allergique ou d’insuffisance cardiaque :

- éruption cutanée sévère, urticaire ;
- gonflement de la face, des mains, des pieds ;
- gêne respiratoire, gêne en avalant ;
- essoufflement à l’effort ou en position allongée ou gonflement des pieds.

**Avertissez votre médecin dès que possible** si vous constatez un des effets suivants :

- des signes et symptômes d’infection tels que fièvre, nausée, blessures, problèmes dentaires, brûlures en urinant, sensation de faiblesse ou de fatigue, ou toux ;
- des symptômes de problèmes nerveux tels que picotements, engourdissements, vision double ou faiblesse des bras ou des jambes ;
- des signes de cancer de la peau, tels qu’une bosse ou une plaie ouverte qui ne guérit pas ;
- des signes et symptômes évoquant des troubles sanguins tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur.

Les effets secondaires suivants ont été observés avec l’adalimumab :

**Très fréquent** (peut affecter plus d’1 personne sur 10)

- réactions au point d’injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison) ;
- infections des voies respiratoires (y compris rhume, nez qui coule, sinusite, pneumonie) ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (au ventre) ;
- nausées et vomissements ;
- rash ;
- douleurs dans les muscles.

**Fréquent** (peut affecter jusqu’à 1 personne sur 10)

- infections graves (y compris empoisonnement du sang et grippe) ;
- infections intestinales (y compris gastroentérite) ;
- infections cutanées (y compris cellulite et zona) ;
- infections de l’oreille ;
- infections de la bouche (y compris infections dentaires et boutons de fièvre) ;
- infections des organes de reproduction ;
- infections urinaires ;
- infections fongiques ;
- infections articulaires ;
- tumeurs bénignes ;
- cancer de la peau ;
- réactions allergiques (y compris allergie saisonnière) ;
- déshydratation ;
- troubles de l’humeur (y compris dépression) ;
- anxiété ;
- sommeil difficile ;
- troubles sensitifs tels que fourmillements, picotements ou engourdissement ;
- migraine ;

- symptômes de compression des racines nerveuses (y compris douleurs au bas du dos et douleurs dans les jambes) ;
- troubles de la vision ;
- inflammation oculaire ;
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux ;
- vertiges (sensation que la pièce tourne autour de soi) ;
- sensation de battements de cœur rapides ;
- hypertension ;
- bouffées de chaleur ;
- hématomes (gonflement solide avec du sang coagulé sous la peau) ;
- toux ;
- asthme ;
- souffle court ;
- saignements gastro-intestinaux ;
- dyspepsie (indigestion, ballonnement, brûlure gastrique) ;
- reflux acide ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren (y compris sécheresse oculaire et de la bouche) ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée avec démangeaisons ;
- ecchymoses ;
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma) ;
- cassure des ongles des mains et des pieds ;
- transpiration excessive ;
- chute des cheveux ;
- apparition ou aggravation d'un psoriasis,
- spasmes musculaires ;
- présence de sang dans les urines ;
- problèmes rénaux ;
- douleur thoracique ;
- œdème (accumulation de liquide dans l'organisme qui provoque un gonflement des tissus affectés) ;
- fièvre ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'hématomes ;
- mauvaise cicatrisation.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections inhabituelles (incluant la tuberculose et d'autres infections qui surviennent lorsque la résistance aux maladies est diminuée) ;
- infections neurologiques (y compris méningite virale) ;
- infections oculaires ;
- infections bactériennes ;
- diverticulite (inflammation et infection du gros intestin) ;
- cancer incluant cancer affectant le système lymphatique (lymphome) et mélanome (un type de cancer de la peau) ;
- troubles immunitaires qui peuvent affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent une maladie appelée sarcoïdose) ;
- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ;
- tremblements ;
- neuropathie (lésions des nerfs) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- double vision
- 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) ;
- inflammation de la vésicule biliaire, calculs dans la vésicule biliaire ;
- stéatose du foie (accumulation de graisse dans les cellules du foie) ;
- sueurs nocturnes ;
- cicatrice ;
- faiblesse musculaire anormale ;
- lupus érythémateux disséminé (un trouble immunitaire comprenant une inflammation de la peau, du cœur, du poumon, des articulations et des autres systèmes d'organes)
- sommeil interrompu ;
- impuissance ;
- inflammations.

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- leucémie (cancer affectant le sang et la moelle osseuse) ;
- réactions allergiques sévères avec choc ;
- sclérose en plaques ;
- troubles neurologiques tels qu'inflammation du nerf optique de l'œil et syndrome de Guillain-Barré, une maladie pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des sensations anormales, des fourmillements dans les bras et le haut du corps ;
- arrêt de la fonction de pompage du cœur ;
- fibrose pulmonaire (formation de tissus cicatriciels dans les poumons) ;
- perforation intestinale (trou dans la paroi de l'intestin) ;
- hépatite (inflammation du foie) ;
- réactivation d'une infection par hépatite B ;
- hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le propre système immunitaire du corps) ;
- vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau) ;
- syndrome de Stevens-Johnson (réaction potentiellement mortelle se manifestant par des symptômes semblables à ceux de la grippe et par une éruption cutanée avec formation de cloques) ;
- œdème du visage (gonflement) avec réactions allergiques ;
- érythème polymorphe (rash inflammatoire de la peau) ;
- syndrome de type lupus ;
- angioedème (gonflement localisé de la peau) ;
- réaction lichénoïde cutanée (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaison)

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (cancer hématologique rare souvent mortel) ;
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau) ;
- insuffisance hépatique ;
- aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (caractérisée par une éruption cutanée accompagnant une faiblesse musculaire).

Certains effets indésirables observés avec l'adalimumab ne se traduisent par aucun symptôme et ne peuvent être détectés qu'au moyen d'examens sanguins. Ils incluent :

**Très fréquent** (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- taux faibles de globules blancs ;
- taux faibles de globules rouges ;
- élévation des taux de lipides dans le sang ;
- augmentation des enzymes hépatiques.

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevés de globules blancs ;
- taux faibles de plaquettes ;
- élévation des taux d'acide urique dans le sang ;
- taux anormaux de sodium dans le sang ;
- taux faibles de calcium dans le sang ;
- taux faibles de phosphate dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux élevés de lactate déshydrogénase dans le sang ;
- présence d'anticorps dans le sang ;
- taux faibles de potassium dans le sang.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- taux élevés de bilirubine (test sanguin du foie).

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- taux faibles de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver Kromeya**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette/la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Autres conditions de conservation :

Si nécessaire (par exemple, si vous voyagez), Kromeya peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée maximale de 14 jours, en la protégeant de la lumière. Après avoir été retirée du réfrigérateur pour être conservée à température ambiante, votre flacon **doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté**, même s'il est remis au réfrigérateur.

Vous devez noter la date à laquelle le flacon a été retiré la première fois du réfrigérateur et la date à laquelle il doit être jeté.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez 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 Kromea**

4. La substance active est l'adalimumab. Chaque flacon contient 40 mg d'adalimumab dans 0,8 mL de solution.
5. Les autres composants sont : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, mannitol, chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente Kromea et contenu de l'emballage extérieur**

Kromea 40 mg/0,8 mL, solution injectable (pour injection) pour usage pédiatrique est présenté sous forme de 0,8 mL de solution stérile, limpide, incolore de 40 mg d'adalimumab.

Kromea 40 mg/0,8 mL, solution injectable pour usage pédiatrique est présenté en flacon verre. Chaque boîte contient 1 flacon (solution stérile de 0,8 mL), 1 seringue stérile pour injection, 1 aiguille stérile, 1 adaptateur pour flacon et 2 tampons d'alcool.

Kromea est disponible en flacon, en seringue préremplie et/ou en stylo prérempli.

### **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Allemagne

### **Fabricant**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36,  
8055 Graz  
Autriche

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italie

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

## **7. Mode d'emploi**

Veillez à lire, comprendre et respecter ce Mode d'emploi avant d'injecter Kromea. Avant la première utilisation, votre professionnel de santé devra vous montrer comment préparer et injecter Kromea correctement avec le kit d'injection. Si vous avez des questions, parlez-en à votre professionnel de santé.

## 7. Mode d'emploi

### Kromeya<sup>®</sup> Kit d'injection

Composants à usage unique et flacon de médicament  
(adalimumab) pour injection sous-cutanée  
40 mg/0,8 mL



**Remarque : images à des fins d'illustration uniquement**

**Lisez attentivement ces instructions en entier avant d'utiliser votre kit d'injection Kromeya.**

#### Informations importantes

- N'utilisez le kit d'injection Kromeya que si votre professionnel de santé vous a appris à l'utiliser correctement.
- Le kit d'injection Kromeya est à usage unique.
- Les enfants ne sont pas autorisés à pratiquer eux-mêmes l'injection ; celle-ci doit être faite par un adulte qualifié.
- Conservez tous les composants du kit d'injection Kromeya et le récipient pour objets pointus et tranchants hors de la portée et de la vue des enfants.
- **Ne pas** secouer la seringue ou le flacon.  
Cela risque de les endommager.
- Si vous avez des questions ou si vous avez besoin d'aide, appelez votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

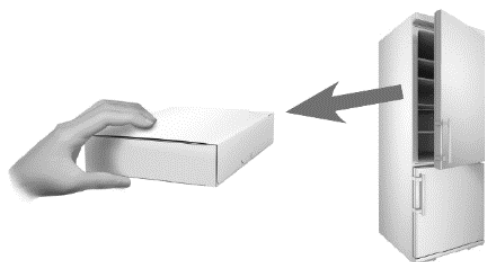
#### Informations sur le stockage

- Rangez le kit d'injection Kromeya dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.
- Conservez le kit d'injection Kromeya au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.
- Si nécessaire, par exemple en voyage, le kit d'injection Kromeya peut être conservé à température ambiante jusqu'à 14 jours.

# Etape 1

## Rassemblez les composants et vérifiez l'intégrité

**1.1** Retirez le kit d'injection Kromea du réfrigérateur.



**1.2** Laissez le kit à température ambiante pendant au moins 30 minutes pour permettre au médicament de se réchauffer.

L'injection du médicament froid peut être douloureuse.



**Avertissement :** Ne pas réchauffer le kit de toute autre manière, par exemple au micro-ondes, dans l'eau chaude, ou à la lumière directe du soleil.

**1.3** Ouvrez le kit et retirez tous les composants, puis posez-les sur une surface propre, sèche et plane. Vérifier les composants pour s'assurer que l'emballage et le contenu sont intacts.

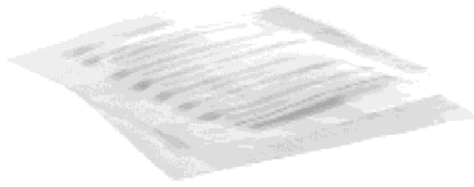


Flacon

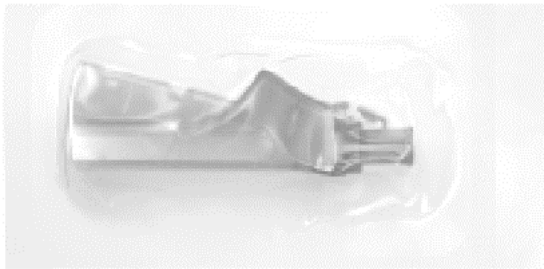


Adaptateur pour flacon

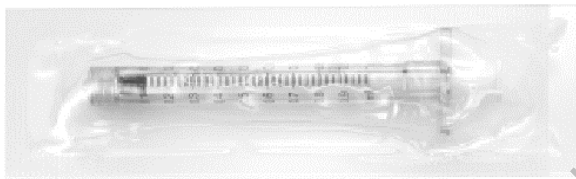




Tampons d'alcool



Aiguille



Seringue

**Avvertissement :** Ne pas utiliser s'ils sont endommagés.

**1.4** Vous aurez également besoin des fournitures suivantes, non incluses dans le kit :

- un tampon de coton ou de gaze propre, et
- Un récipient pour objets pointus et tranchants (voir la rubrique 7.2).

Ouvrez votre récipient pour objets pointus et tranchants de façon à ce qu'il soit prêt à l'emploi.



**1.5** Vérifiez vos notes sur les dates et les points d'injection pour savoir où pratiquer l'injection cette fois-ci.



## Etape 2

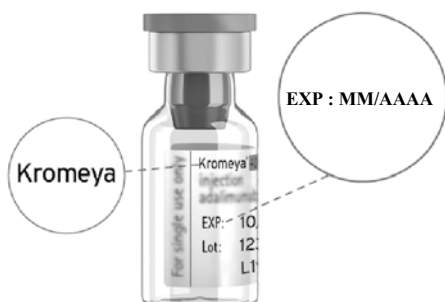
### Préparez le flacon

**2.1** Lavez-vous bien les mains à l'eau et au savon, puis séchez-les bien.



**Avertissement :** Les gants ne remplacent pas la nécessité de se laver les mains.

**2.2** Vérifiez que l'étiquette sur le flacon mentionne bien Kromea, et que la date de péremption n'est pas dépassée.



**Avertissement :** Ne pas utiliser le flacon si :

- Le nom sur le flacon n'indique pas Kromeya.
- La date de péremption sur le flacon est dépassée

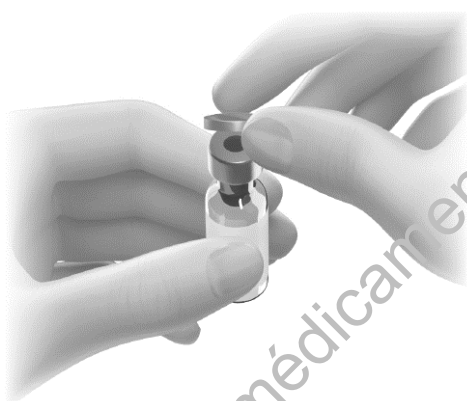
### 2.3 Vérifiez le liquide pour vous assurer que :

Le liquide est transparent, incolore et exempt de particules.

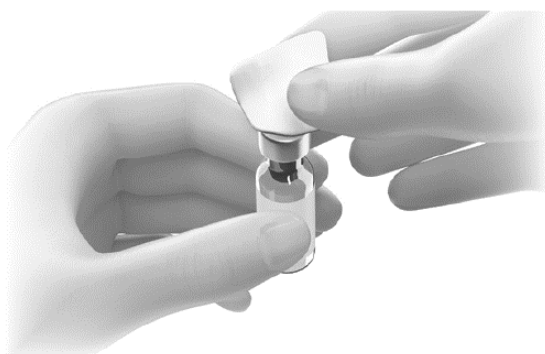


**Avertissement : Ne pas** utiliser le flacon si le liquide est trouble ou coloré, ou s'il contient des particules ou des flocons.

### 2.4 Enlevez délicatement le bouchon jaune du flacon.

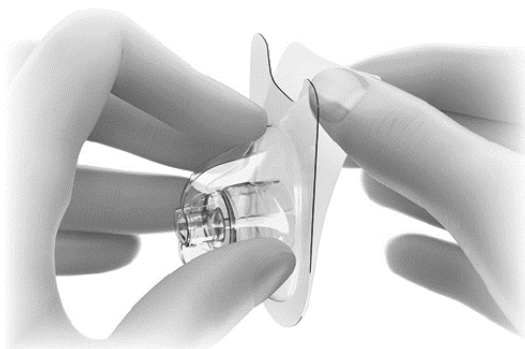


### 2.5 Essuyez le couvercle du flacon entier avec un tampon d'alcool et jetez le tampon.



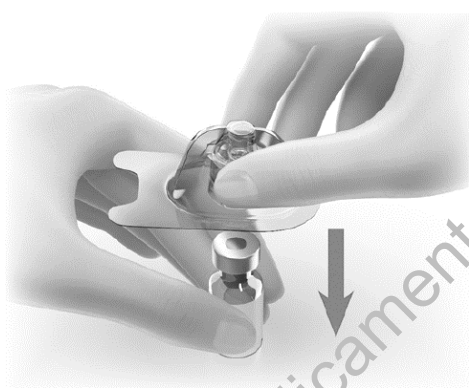
**Avertissement : Ne pas** toucher le haut du flacon après l'avoir nettoyé.

**2.6** Retirez le papier de l'emballage de l'adaptateur du flacon sans sortir l'adaptateur du flacon de son emballage.

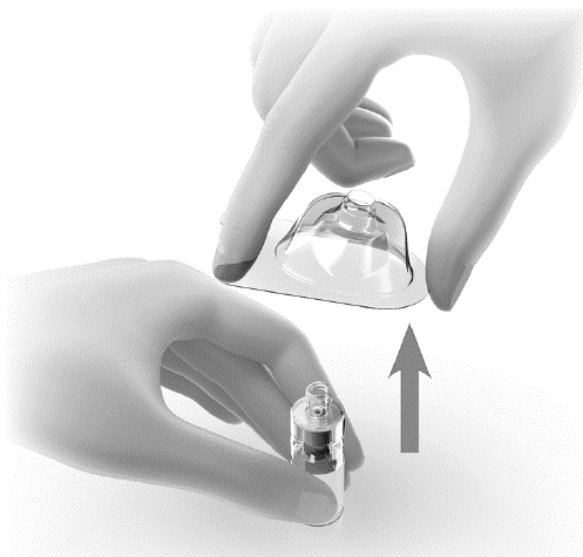


**Avertissement : Ne pas toucher l'adaptateur du flacon.**

**2.7** En le laissant toujours dans son emballage, poussez l'adaptateur du flacon sur le dessus du flacon jusqu'à ce qu'il s'enclenche.

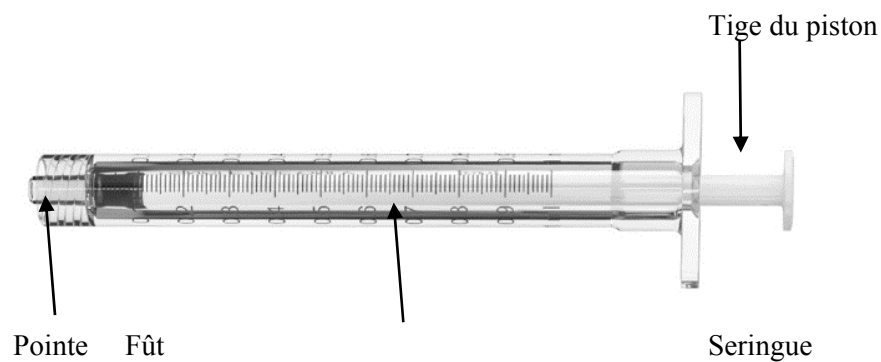


**2.8** Tenez le flacon et enlevez l'emballage. Afin que l'adaptateur reste sur le dessus du flacon, tenez l'emballage par le bord extérieur.



## Etape 3

### Préparez la seringue



**3.1** Ouvrez l'emballage de la seringue et saisissez la seringue par le fût.



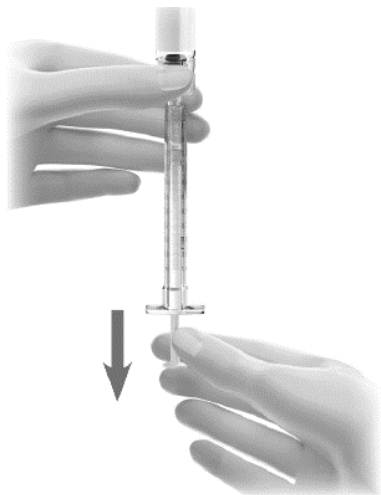
**Avertissement :** Ne pas toucher la pointe de la seringue.

**3.2** Tenez l'adaptateur du flacon, insérez l'embout de la seringue et vissez-le pour le raccorder.



**3.3** Renversez le flacon, de façon à ce qu'il soit vertical, avec la seringue toujours attachée.

**3.4** En tenant le flacon et la seringue à la verticale, pompez lentement la dose prescrite.



**Avertissement :** Si la tige du piston est entièrement sortie, jetez la seringue.  
**Ne pas** tenter de la réintroduire ; utiliser un nouveau kit.

**3.5** Enfoncez lentement la tige du piston à fond pour réinjecter le médicament dans le flacon. Ceci permet d'éliminer tous les espaces d'air ou les bulles d'air.

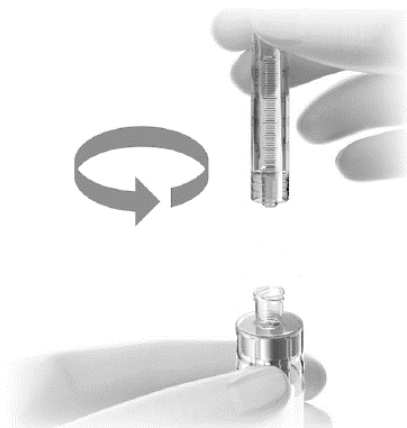


Tirez à nouveau lentement le piston jusqu'à la dose prescrite, puis arrêtez.

Si vous voyez encore des espaces ou des bulles d'air à l'extrémité de la seringue, répétez cette étape jusqu'à ce qu'ils aient disparu. **Ne pas** secouer la seringue.

**Avertissement :** **Ne pas** utiliser la seringue si une grande quantité d'air est présente dans la seringue.

**3.6** Retournez le flacon et la seringue, tenez fermement l'adaptateur du flacon et dévissez la seringue de l'adaptateur du flacon.



**3.7** Posez la seringue sur une surface propre et plane.

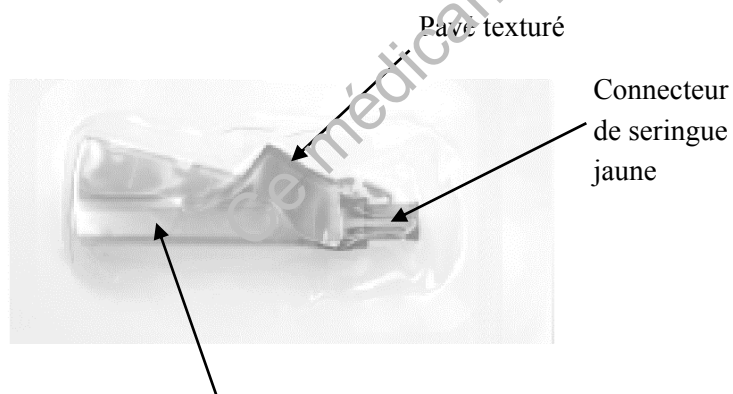
**Avertissement : Ne pas** toucher la pointe de la seringue.

**Avertissement : Ne pas** jeter le flacon.

## Etape 4

### Préparez l'aiguille

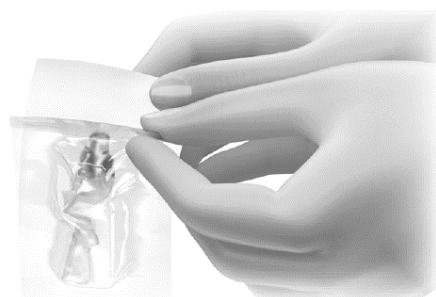
Capuchon de protection



Capuchon

Aiguille

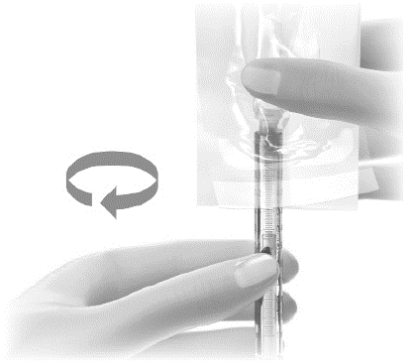
**4.1** Ouvrez l'emballage de l'aiguille pour découvrir le connecteur de seringue jaune.



**Avertissement : Ne pas** sortir l'aiguille de son emballage.

**Avertissement : Ne pas** toucher le connecteur jaune.

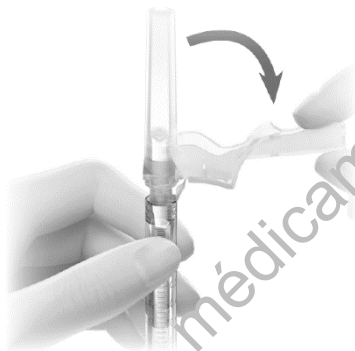
**4.2** Insérez l'embout de la seringue dans le connecteur jaune et vissez-le pour le raccorder.



**4.3** Retirez l'aiguille de son emballage.

**Avertissement : Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille transparent.

**4.4** Ramenez le capuchon de protection rose de l'aiguille sur la seringue.



**Avertissement : Ne pas** détacher capuchon de protection rose de l'aiguille du raccord jaune.

**4.5** Posez la seringue sur une surface propre et plane.

## Etape 5

### Préparez l'injection

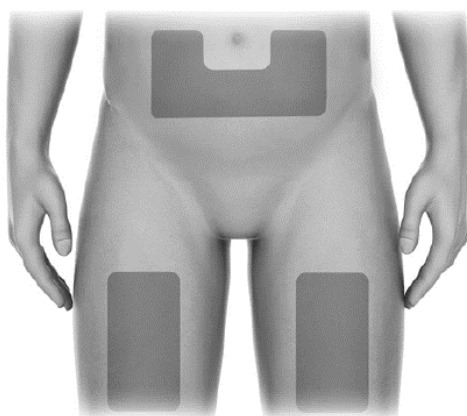
**5.1** Choisissez un point d'injection :

- En haut des cuisses.

ou

- Dans la région du bas du ventre (faites l'injection à au moins 5 centimètres du nombril).

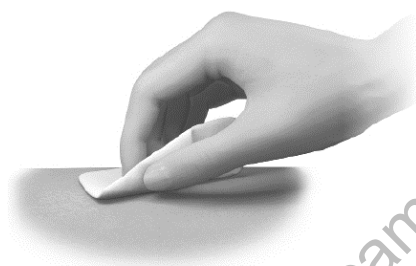




Choisissez un site différent (à au moins 2,5 centimètres du site précédent) à chaque fois, afin de réduire les rougeurs, les irritations et autres problèmes de peau.

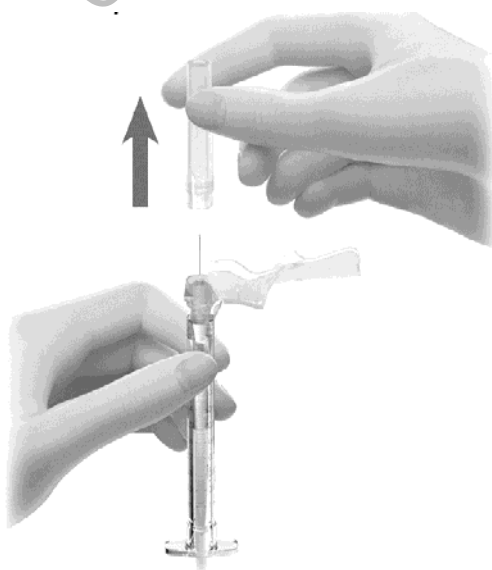
**Avertissement : Ne pas** injecter dans une zone sensible (douloureuse), contusionnée (marquée par des bleus), rougie, dure, cicatricielle, ou présentant des vergetures.

**5.2** Nettoyez la zone du point d'injection avec un tampon d'alcool et jetez le tampon.



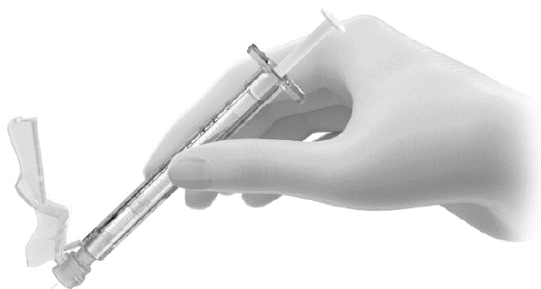
**Avertissement : Ne pas** toucher le point d'injection ni souffler dessus après l'avoir nettoyé.

**5.3** Retirez le capuchon de l'aiguille transparent en le tirant tout droit et jetez-le.



**Avertissement : Ne pas** essayer de remettre le capuchon de l'aiguille sur l'aiguille.

**5.4** Tenez la seringue comme un crayon, avec le capuchon rose de protection de l'aiguille vers le haut.



## Etape 6

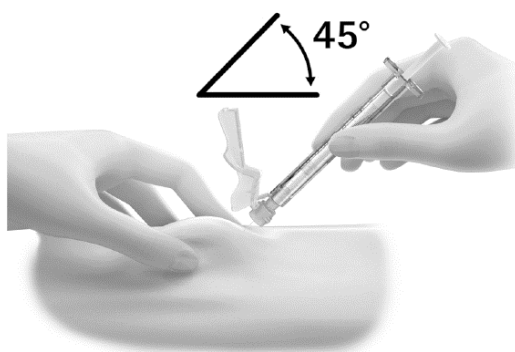
### Faites votre injection

**6.1** De l'autre main, pincez doucement un pli de peau nettoyée et maintenez-la.



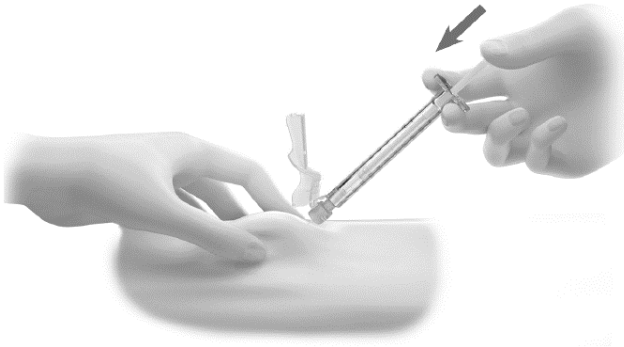
**Avertissement : Ne pas** toucher l'endroit où vous allez faire l'injection.

**6.2** D'un mouvement bref et rapide, enfoncez l'aiguille à fond sous la peau, à un angle de 45°.



**Remarque :** Avec l'habitude, vous trouverez l'angle (entre 45° et 90°) qui est le plus confortable pour vous et pour l'enfant.

**6.3** Poussez doucement le piston blanc à fond vers le bas jusqu'à ce que la seringue soit vide.



**6.4** Retirez l'aiguille de la peau, en prenant soin de la tirer en maintenant le même angle que pour l'insertion.  
Puis relâchez le pli de peau.

**6.5** Centrez le pouce ou l'index sur le pavé texturé et poussez le capuchon de protection vers l'avant sur l'aiguille jusqu'à ce que vous entendiez ou sentiez qu'il se verrouille.



**6.6** L'aiguille est à présent couverte et ne présente plus de danger. Elle peut maintenant être jetée dans le contenant pour objets tranchants.

**Avertissement :** Si vous n'avez pas injecté la dose entière, appelez votre professionnel de santé.

**6.7** S'il y a du sang ou du liquide sur le site d'injection, appuyez doucement sur la peau avec un coton ou une gaze pendant 10 secondes.



**Avvertissement : Ne pas frotter le point d'injection.**

## **Etape 7**

**Notez l'injection et jetez les composants**

**7.1** Maintenant que vous avez terminé votre injection, mettez à jour votre carnet en notant :

- le point d'injection
- la date
- les éventuels problèmes que vous avez rencontrés
- le numéro de lot (sur l'étiquette du flacon).



**7.2** Jetez la seringue usagée avec l'aiguille protégée et le flacon avec son adaptateur attaché dans un récipient pour objets pointus et tranchants.



**Avertissement :** Gardez votre récipient pour objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.

**Avertissement :** Ne pas conserver un médicament inutilisé.

**Avertissement :** Ne pas jeter la seringue ou le flacon avec les ordures domestiques.

Si vous n'avez pas de récipient pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un récipient ménager qui :

- Soit en plastique très résistant ;
- Puisse être fermé avec un couvercle hermétique et résistant à la perforation ; cela empêchera les objets tranchants de sortir,
- Soit droit et stable pendant l'utilisation,
- Soit résistant aux fuites, et
- Soit correctement étiqueté pour avertir de la présence de déchets dangereux à l'intérieur du récipient.

**7.3** Lorsque votre récipient pour objets pointus et tranchants est presque plein, vous devrez vous en débarrasser en suivant les directives locales.

**Avertissement :** Ne pas recycler votre récipient à objets pointus et tranchants usagés.