

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trudexa 40 mg, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour une liste complète des excipients voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Trudexa 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.

Trudexa 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 Trudexa ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

Trudexa 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.

Spondylarthrite ankylosante

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

Maladie de Crohn

Trudexa est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients 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.

Pour le traitement d'induction, Trudexa doit être administré en association avec des corticoïdes. Trudexa peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Trudexa doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante ou de la maladie de Crohn. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Trudexa.

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

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

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée de Trudexa 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 Trudexa.

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

Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

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

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Maladie de Crohn

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

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

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

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

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

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

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

Infections

Les patients doivent être soigneusement suivis afin de dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par Trudexa. La durée d'élimination de l'adalimumab pouvant aller jusqu'à cinq mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période.

Le traitement par Trudexa ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées.

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Trudexa doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave, l'administration de Trudexa doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Le médecin doit faire preuve de prudence avant d'utiliser Trudexa 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.

Des infections graves, des septicémies, des tuberculoses et autres infections opportunistes, y compris à issue fatale, ont été rapportées lors de l'utilisation de Trudexa.

Infections graves :

Dans les essais cliniques, une augmentation du risque d'infections graves chez les patients traités par Trudexa a été observée et les signalements dans le cadre du post-marketing confortent cette

observation, notamment des infections, telles que pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie.

Tuberculose :

Des cas de tuberculose ont été décrits pour des patients recevant Trudexa. Il est à noter que dans la majorité de ces cas, la tuberculose était extra-pulmonaire c'est-à-dire disséminée.

Avant l'instauration du traitement par Trudexa, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (latente). Ce bilan doit comprendre un interrogatoire médical complet avec recherche des antécédents personnels de tuberculose ou d'exposition antérieure possible à des patients atteints de tuberculose active et/ou d'un traitement immunosupresseur actuel ou ancien. Des tests de dépistage appropriés, par exemple test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est conseillé de noter la réalisation 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 Trudexa ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.3). En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie anti-tuberculeuse appropriée, conforme aux recommandations locales, doit être mise en œuvre avant de commencer le traitement par Trudexa. Dans un tel cas, il convient de bien peser les bénéfices et les risques du traitement par Trudexa.

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

Autres infections opportunistes :

Des cas d'infections opportunistes graves et sévères associés au traitement par Trudexa ont été signalés, par ex. pneumonie à pneumocystis carinii, histoplasmose disséminée, listériose et aspergillose.

Si un patient traité par Trudexa présente des symptômes ou signes prolongés ou atypiques d'infections ou de détérioration générale, des conditions d'infection opportuniste prévalente doivent être envisagées.

Réactivation d'hépatite B

Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients porteurs chroniques de ce virus et qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris Trudexa. Certains cas ont eu une issue fatale. Les patients à risque d'infection par le VHB doivent faire l'objet d'un dépistage préalable d'infection à VHB avant l'initiation d'un traitement par Trudexa. Chez les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par Trudexa, 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 sur des 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, Trudexa doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Événements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont Trudexa, ont été associés dans de rares cas à l'apparition ou une exacerbation des symptômes cliniques et/ou à des signes radiologiques de maladie démyélinisante. La prudence est recommandée aux prescripteurs avant de traiter avec Trudexa les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central, préexistante ou de survenue récente.

Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, aucune réaction allergique grave n'a été rapportée à la suite de l'injection sous-cutanée de Trudexa et les réactions allergiques non graves imputables à Trudexa ont été peu fréquentes. Au cours de la surveillance post marketing des réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été très rarement rapportées, après administration de Trudexa. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration de Trudexa doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Le capuchon de la seringue contient du caoutchouc naturel (latex). Cela peut provoquer des réactions allergiques graves chez les patients sensibles au latex.

Immunosuppression

Au cours d'une étude portant sur 64 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par Trudexa, 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. De plus, il existe un contexte de risque accru de lymphome 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 ou autres maladies malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclue.

Il n'existe pas d'études chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez des patients qui continuent leur traitement alors qu'ils développent une tumeur maligne sous Trudexa. En conséquence, une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par Trudexa (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.

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopenie y compris d'anémie aplasique ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives (par ex : thrombocytopénie, leucopénie) ont été peu souvent observés avec Trudexa. 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 Trudexa. L'arrêt du traitement par Trudexa 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 Trudexa. Les patients sous Trudexa peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants.

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

Administration simultanée d'anti-TNF α et d'anakinra

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.

Chirurgie

L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par Trudexa est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par Trudexa 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 Trudexa 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 Trudexa n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses.

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

Trudexa a été étudié à la fois chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de rhumatisme psoriasique prenant Trudexa en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque Trudexa était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration de Trudexa 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).

4.6 Grossesse et allaitement

Pour Trudexa, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

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

En raison de son effet inhibiteur sur le TNF α , l'adalimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. L'administration d'adalimumab n'est pas recommandée pendant la grossesse. Les femmes en mesure de procréer doivent être fortement conseillées d'utiliser une méthode de contraception appropriée et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration de Trudexa.

Utilisation au cours de l'allaitement

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

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

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

Aucune étude de l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8 Effets indésirables

Essais cliniques

Trudexa a été étudié chez 5293 patients dans des essais contrôlés et en ouvert d'une durée maximale de 60 mois. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne ou des patients souffrant de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante et de la maladie de Crohn. Les données du tableau 1 reposent sur les études contrôlées (I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM) (décris à la rubrique 5.1) portant sur 3271 patients ayant reçu Trudexa et 1809 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 I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM a été de 5,7% chez les patients traités par Trudexa et de 5,3% chez les patients du groupe contrôle.

Les effets indésirables cliniques et biologiques présentant une relation de causalité au minimum possible avec l'adalimumab pour les études I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM sont présentés par système-organe et par fréquence (très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $1/100 \leq 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1000$ à $\leq 1/100$ et rare $< 1/1000$) dans le tableau 1 ci-dessous. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1
Effets indésirables observés dans les études cliniques

| Classe (système-organe) | Fréquence | Effets indésirables |
|--------------------------------|------------------|---|
| Infections et infestations | Fréquent | Infection des voies respiratoires basses (y compris pneumonie, bronchite), infections virales (y compris grippe, infections à herpès), candidose, infections bactériennes (y compris infections urinaires), infection des voies |

| | | |
|---|--------------|---|
| | Peu fréquent | respiratoires supérieures. |
| | Rare | Sepsis, infections opportunistes (y compris tuberculose, histoplasmosse), abcès, infection articulaire, infections des plaies, , infection de la peau (y compris cellulite et impétigo), infections fongiques superficielles (y compris de la peau, des ongles et des pieds). |
| Tumeurs bénigne et maligne (comprenant les kystes et polypes) | Peu fréquent | Papillome cutané. |
| | Rare | Lymphome, tumeurs des organes solides (y compris du sein, de l'ovaire, du testicule), carcinome malpighien spino-cellulaire de la peau. |
| Troubles sanguins et du système lymphatique | Fréquent | Lymphopénie. |
| | Peu fréquent | Neutropénie (y compris agranulocytose), leucopénie, thrombocytopénie, anémie, lymphadénopathie, leucocytose. |
| | Rare | Pancytopenie, purpura thrombopénique idiopathique. |
| Troubles du système immunitaire | Peu fréquent | Lupus érythémateux disséminé, angiédème, hypersensibilité médicamenteuse, allergie saisonnière. |
| | Rare | Maladie sérique. |
| Troubles endocriniens | Rare | Troubles de la thyroïde (y compris goitre). |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Hypokaliémie, hyperlipidémie, troubles de l'appétit (y compris anorexie), hyperuricémie. |
| | Rare | Hypercalcémie. |
| Troubles psychiatriques | Peu fréquent | Troubles de l'humeur, anxiété (y compris nervosité et agitation). |
| Troubles du système nerveux | Fréquent | Sensations vertigineuses (y compris vertiges), céphalées, troubles neurologiques sensitifs (y compris paresthésies). |
| | Peu fréquent | Syncope, migraine, tremblements, troubles du sommeil. |
| | Rare | Sclérose en plaques. |
| Troubles oculaires | Fréquent | Infection, irritation ou inflammation oculaire. |
| | Peu fréquent | Troubles visuels, troubles oculaires sensitifs. |
| | Rare | Panophtalmie, iritis, glaucome. |
| Troubles de l'oreille et du conduit auditif | Peu fréquent | Acouphènes, gêne auriculaire (y compris douleur et gonflement). |
| | Rare | Perte auditive. |
| Troubles cardiaques | Peu fréquent | Arythmies, tachycardie, palpitations. |

| | | |
|--|---------------|--|
| | Rare | Arrêt cardiaque, insuffisance coronarienne, angor, épanchement péricardique. |
| Troubles vasculaires | Peu fréquent | Hypertension, congestion, hématomes. |
| | Rare | Oclusion vasculaire, sténose aortique, thrombophlébite, anévrysme aortique. |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Fréquent | Toux, douleur nasopharyngée. |
| | Peu fréquent | Asthme, dyspnée, dysphonie, congestion nasale. |
| | Rare | Oedème pulmonaire, œdème pharyngé, épanchement pleural, pleurésie. |
| Troubles gastro-intestinaux | Fréquent | Diarrhée, douleur abdominale, stomatite et ulcération buccale, nausée. |
| | Peu fréquent | Saignements rectaux, gastrite, vomissements, dyspepsie, ballonnements, constipation. |
| | Rare | Sténose intestinale, colite, entérite, œsophagite. |
| Troubles hépatobiliaires | Fréquent | Augmentation des enzymes hépatiques. |
| | Rare | Nécrose hépatique, hépatite. |
| Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés | Fréquent | Rash, dermatite et eczéma, prurit, perte des cheveux. |
| | Peu fréquent | Urticaire, psoriasis, ecchymoses et contusions accrues, purpura. |
| | Rare | Erythème polymorphe, panniculite. |
| Troubles musculo-squelettiques du tissu conjonctif et des os | Fréquent | Douleur musculosquelettique. |
| | Rare | Rhabdomyolyse. |
| Troubles rénaux et urinaires | Peu fréquent | Hématurie, insuffisance rénale, symptômes vésicaux et urétraux. |
| | Rare | Protéinurie, douleur rénale. |
| Troubles des organes de reproduction et des seins | Peu fréquent | Troubles du cycle menstruel et saignements utérins. |
| Troubles généraux et conditions liées au site d'administration | Très fréquent | Réaction au site d'injection (douleurs, tuméfaction, rougeur ou démangeaisons). |
| | Fréquent | Pyrexie, fatigue (incluant asthénie et malaise). |
| | Peu fréquent | Douleur thoracique, œdème, syndrome grippal. |
| Examens | Peu fréquent | Augmentation de la créatine phosphokinase sérique, allongement du temps de céphaline activé partiel, présence d'auto-anticorps . |
| Blessures et empoisonnements | Peu fréquent | Blessure accidentelle, mauvaise cicatrisation. |

Réactions au point d'injection

Dans les douze essais contrôlés, 16% des patients traités par Trudexa ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 10% 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 douze essais contrôlés, la fréquence des infections a été de 1,49 par patient-année dans le groupe Trudexa et de 1,42 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en infections de l'appareil respiratoire supérieur, bronchite et infections urinaires. La plupart des patients ont continué Trudexa après la guérison de l'infection.

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

Dans les études contrôlées et en ouvert avec Trudexa des infections graves (y compris des infections à issue fatale, ce qui s'est produit rarement) ont été rapportées dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extra-pulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmose disséminée, pneumonie à pneumocystis carinii, 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

Pendant les périodes contrôlées de dix essais cliniques avec Trudexa d'une durée d'au moins 12 semaines (I-IX et CHARM) chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante et de la maladie de Crohn, un taux (intervalle de confiance 95%) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 5,7 (3,3-10,1) pour 1000 patients-années parmi les 2887 patients traités par Trudexa, a été observé contre un taux de 4,1 (1,5-10,9) pour 1000 patients-années parmi les 1570 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 5,7 mois pour les patients traités par Trudexa et de 5,5 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95%) de cancers de la peau non mélanomes était de 7,6 (4,7-12,4) pour 1000 patients-années pour les patients traités par Trudexa et de 2,0 (0,5-8,2) pour 1000 patients-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,4 (1,0-5,7) pour 1000 patients-années chez les patients traités par Trudexa et 0 pour 1000 patients-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance 95%). Le taux (intervalle de confiance 95%) de lymphomes était de 1,0 (0,2-3,8) pour 1000 patients-années chez les patients traités par Trudexa et 1,0 (0,1-7,3) pour 1000 patients-années chez les patients du groupe contrôle.

En joignant les périodes contrôlées de dix essais (I-IX et CHARM) et les essais d'extension en ouvert en cours avec une durée moyenne d'environ 2 ans incluant 4843 patients et plus de 13000 patients-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 13,6 p.1000 patients-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,0 pour 1000 patients-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,2 pour 1000 patients-années.

En post-marketing depuis janvier 2003, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers autres que lymphomes et cancers de la peau non-mélanomes est approximativement de 1,7 pour 1000 patients-années. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,4 pour 1000 patients-années (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 Trudexa et 8,1% des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3441 traités par Trudexa 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.

Augmentations des enzymes hépatiques

Essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde : dans les essais cliniques contrôlés dans la polyarthrite rhumatoïde (études I-IV), les élévations d'ALT étaient similaires chez les patients recevant l'adalimumab ou le placebo. Chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente (durée de la maladie inférieure à 3 ans) (étude V) les élévations d'ALT étaient plus fréquentes dans le bras de l'association (Trudexa/méthotrexate) que dans le bras méthotrexate en monothérapie ou le bras Trudexa en monothérapie.

Essais cliniques dans le rhumatisme psoriasique : les élévations d'ALT étaient plus fréquentes chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique (études VI-VII) en comparaison des patients des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde.

Dans toutes les études (I-VII) les patients ayant des ALT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et se sont réduites en continuant le traitement.

Essais cliniques dans la maladie de Crohn : dans les essais cliniques contrôlés, les élévations des ALT étaient similaires chez les patients recevant l'adalimumab ou le placebo.

Autres effets indésirables observés au cours de la surveillance post-marketing ou d'essais cliniques de Phase IV

Les autres effets indésirables dans le tableau 2 sont ceux notifiés au cours de la surveillance post-marketing ou des essais cliniques de phase IV.

Tableau 2

Effets indésirables lors de la surveillance post-marketing et des études cliniques de phase IV

| Classe système-organe | Evénement indésirable |
|---|---|
| Troubles hépato-biliaires | Réactivation d'hépatite B |
| Troubles du système nerveux | Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Pneumopathie interstitielle, y compris fibrose pulmonaire |
| Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés | Angéites cutanées |
| Troubles du système immunitaire | Réactions anaphylactiques |

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : IMMUNOSUPPRESSEURS SELECTIFS. Code ATC : L04AA17

Mécanisme d'action

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

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1 avec une IC_{50} de $1\text{-}2 \times 10^{-10} \text{ M}$).

Effets pharmacodynamiques

Après traitement par Trudexa chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration de Trudexa 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 Trudexa 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 de la maladie de Crohn.

Essais cliniques

Polyarthrite rhumatoïde

Trudexa a fait l'objet d'études chez plus de 3000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. Certains patients ont été traités pendant 60 mois. L'efficacité et la tolérance de Trudexa dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont été évaluées dans cinq études randomisées, en double aveugle et bien contrôlées.

L'étude I 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 de Trudexa ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude II 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 de Trudexa 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 a évalué 619 patients atteints de polyarthrite modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus 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 12,5 à 25 mg 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 de Trudexa toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg de Trudexa toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Par la suite, les patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle Trudexa a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 60 mois.

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

L'étude V 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 Trudexa à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, Trudexa 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate sur les signes et symptômes et le taux de progression des dommages structuraux dans la polyarthrite rhumatoïde, pendant 104 semaines.

Le critère de jugement principal des études I, II et III et le critère de jugement secondaire de l'étude IV étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24^e ou la 26^e semaine. Le critère de jugement principal dans l'étude V était le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ACR 50 à la semaine 52. L'étude III et V 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 avait aussi comme critère de jugement principal les modifications de la qualité de vie.

Réponse ACR

Le pourcentage de patients sous Trudexa qui ont obtenu une réponse ACR 20, 50 ou 70 a été cohérent dans les essais I, II et III. Le tableau 3 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

**Tableau 3 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo
(pourcentage de patients)**

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

^a Etude I à 24 semaines, étude II à 26 semaines et étude III à 24 et 52 semaines

^b 40 mg Trudexa administré toutes les deux semaines

^c MTX = méthotrexate

**p < 0,01, Trudexa versus placebo

Dans les études I-IV, 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, ces améliorations se sont maintenues tout au long des 52 semaines. De plus, les taux de réponses ACR ont été maintenus chez la majorité des patients suivis dans la phase d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 104. Il y a eu 114 sur 207 patients qui ont poursuivi par 40 mg de Trudexa toutes les deux semaines pendant 60 mois. Parmi ces patients, 86, 72 et 41 ont eu respectivement une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 à 60 mois.

Dans l'étude IV, la réponse ACR 20 des patients traités par Trudexa 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, les réponses ACR 20 et 50 des patients traités par Trudexa ont été statistiquement significatives par rapport au placebo dès la première ou la deuxième semaine de traitement.

Dans l'étude V chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente, naïfs de méthotrexate, un traitement associant Trudexa et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et Trudexa seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 4).

**Tableau 4 : Réponses ACR dans l'étude V
(pourcentage de patients)**

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

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

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

Réponse radiographique

Dans l'étude III, dans laquelle les patients traités par Trudexa 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 et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. Les patients traités par Trudexa associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate, à 6 et 12 mois (voir tableau 5). Les résultats de la phase d'extension en ouvert montrent que le ralentissement de la progression des dommages structuraux est maintenu pendant sur 60 mois pour une partie des patients. Cent treize des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'Humira une semaine sur deux ont été évalués à 5 ans par radiographie. Parmi ces patients, 66 n'ont pas présenté de progression de dommages structuraux définie par une modification de zéro ou moins du score total de Sharp.

Tableau 5 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III

| | Placebo/MTX ^a | TRUDEXA/MTX | Placebo/MTX- | Valeur de P |
|--|--------------------------|-------------|--------------|-------------|
|--|--------------------------|-------------|--------------|-------------|

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

^a méthotrexate

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

^c d'après les analyses de rang

^d JSN Joint Space Narrowing

Dans l'étude V, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en terme de variation du score total de Sharp (voir tableau 6).

Tableau 6 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V

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

- a. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association Trudexa/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.
- b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Trudexa seul et par l'association Trudexa/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney
- c. valeur de p résulte de la monothérapie par Trudexa 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 Trudexa/méthotrexate (respectivement 63,8% et 61,2%) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4% et 33,5%, $p < 0,001$) et Trudexa en monothérapie (respectivement 50,7%, $p < 0,002$ et 44,5%, $p < 0,001$).

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

La qualité de vie en rapport avec la santé et la fonction physique ont été évaluées au moyen de l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Evaluation de l'état de Santé (Health Assessment Questionnaire, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal de jugement pré-spécifié à la 52^{ème} semaine dans l'étude III. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration de Trudexa ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6^e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration de Trudexa, 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), 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, l'amélioration des capacités fonctionnelles était maintenue jusqu'à la semaine 260 (36 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, 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 Trudexa/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie de Trudexa à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

Rhumatisme psoriasique

Trudexa, 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, études VI et VII. Dans l'étude VI 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 VII d'une durée de 12 semaines, 100 patients qui présentaient une réponse inadéquate à un traitement de fond, ont été traités.

En raison du petit nombre de patients étudiés les preuves de l'efficacité de Trudexa, chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique à type de spondylarthrite ankylosante, sont insuffisantes (voir tableau 7).

Tableau 7 : Réponse ACR des études contrôlées contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)

| Réponse | Etude VI | | Etude VII | |
|------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | Placebo N=162 | Trudexa N=151 | Placebo N=49 | Trudexa 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 Trudexa et le placebo

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

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

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

Chez les patients traités par Trudexa, il a été montré une amélioration des capacités fonctionnelles évaluées par le HAQ et la Short Form Health Survey (SF 36 par rapport aux valeurs de base jusqu'à la semaine 24).

Spondylarthrite ankylosante

Trudexa à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines, a été évalué dans deux études randomisées, en double-aveugle, contre placebo, d'une durée de 24 semaines chez 393 patients, atteints de

spondylarthrite ankylosante active (la valeur moyenne initiale du score d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] était de 6,3 dans tous les groupes) qui n'avaient pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. Soixante-dix neuf (20,1%) patients étaient traités de manière concomitante par DMARD's et 37 (9,4%) patients par des glucocorticoïdes. La période en aveugle a été suivie d'une période en ouvert pendant laquelle les patients recevaient 40 mg de Trudexa 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 prématûrement 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 (VIII) comprenant 315 patients, les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de spondylarthrite ankylosante avec Trudexa comparé au placebo. La première réponse significative a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue pendant 24 semaines (tableau 8).

**Tableau 8 – Réponses d'efficacité de l'étude SA contrôlée contre placebo – Etude VIII
Réduction des signes et symptômes**

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

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

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Les patients traités par Trudexa 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 moins importante, randomisée, double-aveugle, contre placebo (IX) de 82 patients adultes atteints d'une spondylarthrite ankylosante active.

Maladie de Crohn

La tolérance et l'efficacité de Trudexa ont été évaluées chez plus de 1400 patients ayant une maladie de Crohn modérément à sévèrement active (indice d'activité de la maladie de Crohn [Crohn's Disease Activity Index (CDAI)] ≥ 220 et ≤ 450) dans des études randomisées, en double-aveugle, *versus*

placebo. 478 des patients inclus (32%) ont été définis comme ayant une maladie sévère (indice CDAI > 300 et traitement concomitant par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs) correspondant à la population définie dans l'indication (voir rubrique 4.1). Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 79% des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

L'induction d'une rémission clinique (définie comme un indice CDAI < 150) a été évaluée dans deux études, CLASSIC I et GAIN. Dans l'étude CLASSIC I, 299 patients non précédemment traités par un antagoniste du TNF (naïfs d'anti-TNF) ont été randomisés vers l'un des quatre groupes de traitement de l'étude ; placebo aux semaines 0 et 2, 160 mg de Trudexa 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 GAIN, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg de Trudexa 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 CHARM. Dans l'étude CHARM, 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 vers l'administration d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines, de 40 mg toutes les semaines ou du placebo pour une durée totale d'étude de 56 semaines. Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI ≥ 70) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément de ceux n'ayant pas présenté de réponse clinique à la semaine 4. La diminution progressive des corticoïdes était autorisée après la semaine 8.

Les taux d'induction d'une rémission et de réponse enregistrés dans les études CLASSIC I et GAIN sont présentés dans le tableau 9.

**Tableau 9 : Induction d'une rémission clinique et d'une réponse
(pourcentage de patients)**

| | CLASSIC I : patients naïfs d'infliximab | | | GAIN : patients précédemment traités par l'infliximab | |
|------------------------------|---|-------------------------------|--------------------------------|---|---------------------------------|
| | Placebo N = 74 | Trudexa 80/40 mg N = 75 | Trudexa 160/80 mg N = 76 | Placebo N = 166 | Trudexa 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 Trudexa 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 CHARM, à la semaine 4, 58% (499/854) des patients présentaient une réponse clinique 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 10. Les résultats de rémission clinique sont restés relativement constants, indépendamment de l'exposition antérieure éventuelle à un antagoniste du TNF.

**Tableau 10 : Maintien de la rémission clinique et de la réponse
(pourcentage de patients)**

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

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

** $p < 0,02$ pour Trudexa *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43% des patients recevant un traitement d'entretien par Trudexa ont présenté une réponse 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'a pas généré significativement plus de réponses (voir rubrique 4.2).

Qualité de vie

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

Immunogénicité

La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et les effets indésirables.

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

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

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

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 7 des 269 patients (2,6%) traités par l'adalimumab.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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. Trudexa n'a pas été étudié chez l'enfant ni chez l'insuffisant hépatique ou rénal.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Une étude de toxicité portant sur le développement embryo-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomologus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de foeto-toxicité de l'adalimumab. Aucune étude du pouvoir carcinogène et aucune évaluation standard sur la fertilité et la toxicité post-natale n'ont été effectuées avec l'adalimumab en raison du

manque de modèles appropriés pour un anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium
Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Boîte de un flacon (0,8 ml de solution stérile) avec une seringue stérile pour injection dans un emballage avec 2 tampons d'alcool, l'ensemble étant conditionné dans une plaquette thermoformée.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Royaume-Uni

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

EU/1/03/257/001

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

1 septembre 2003

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

(MM/AAAA)

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trudexa 40 mg, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Trudexa 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.

Trudexa 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 Trudexa ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

Trudexa 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.

Spondylarthrite ankylosante

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

Maladie de Crohn

Trudexa est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients 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.

Pour le traitement d'induction, Trudexa doit être administré en association avec des corticoïdes. Trudexa peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Trudexa doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante ou de la maladie de Crohn. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Trudexa.

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

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

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée de Trudexa 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 Trudexa.

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

Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

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

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Maladie de Crohn

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

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

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

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

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

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

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

Infections

Les patients doivent être soigneusement suivis afin de dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par Trudexa. La durée d'élimination de l'adalimumab pouvant aller jusqu'à cinq mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période.

Le traitement par Trudexa ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées.

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Trudexa doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave, l'administration de Trudexa doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Le médecin doit faire preuve de prudence avant d'utiliser Trudexa 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.

Des infections graves, des septicémies, des tuberculoses et autres infections opportunistes, y compris à issue fatale, ont été rapportées lors de l'utilisation de Trudexa.

Infections graves :

Dans les essais cliniques, une augmentation du risque d'infections graves chez les patients traités par Trudexa a été observée et les signalements dans le cadre du post-marketing confortent cette

observation, notamment des infections, telles que pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie.

Tuberculose :

Des cas de tuberculose ont été décrits pour des patients recevant Trudexa. Il est à noter que dans la majorité de ces cas, la tuberculose était extra-pulmonaire c'est-à-dire disséminée.

Avant l'instauration du traitement par Trudexa, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (latente). Ce bilan doit comprendre un interrogatoire médical complet avec recherche des antécédents personnels de tuberculose ou d'exposition antérieure possible à des patients atteints de tuberculose active et/ou d'un traitement immunosupresseur actuel ou ancien. Des tests de dépistage appropriés, par exemple test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est conseillé de noter la réalisation 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 Trudexa ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.3). En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie anti-tuberculeuse appropriée, conforme aux recommandations locales, doit être mise en œuvre avant de commencer le traitement par Trudexa. Dans un tel cas, il convient de bien peser les bénéfices et les risques du traitement par Trudexa.

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

Autres infections opportunistes :

Des cas d'infections opportunistes graves et sévères associés au traitement par Trudexa ont été signalés, par ex. pneumonie à pneumocystis carinii, histoplasmose disséminée, listériose et aspergillose.

Si un patient traité par Trudexa présente des symptômes ou signes prolongés ou atypiques d'infections ou de détérioration générale, des conditions d'infection opportuniste prévalente doivent être envisagées.

Réactivation d'hépatite B

Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients porteurs chroniques de ce virus et qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris Trudexa. Certains cas ont eu une issue fatale. Les patients à risque d'infection par le VHB doivent faire l'objet d'un dépistage préalable d'infection à VHB avant l'initiation d'un traitement par Trudexa. Chez les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par Trudexa, 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 sur des 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, Trudexa doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Événements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont Trudexa, ont été associés dans de rares cas à l'apparition ou une exacerbation des symptômes cliniques et/ou à des signes radiologiques de maladie démyélinisante. La prudence est recommandée aux prescripteurs avant de traiter avec Trudexa les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central, préexistante ou de survenue récente.

Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, aucune réaction allergique grave n'a été rapportée à la suite de l'injection sous-cutanée de Trudexa et les réactions allergiques non graves imputables à Trudexa ont été peu fréquentes. Au cours de la surveillance post marketing des réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été très rarement rapportées , après administration de Trudexa . En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration de Trudexa doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Le capuchon de la seringue contient du caoutchouc naturel (latex). Cela peut provoquer des réactions allergiques graves chez les patients sensibles au latex.

Immunosuppression

Au cours d'une étude portant sur 64 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par Trudexa, 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. De plus, il existe un contexte de risque accru de lymphome 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 ou autres maladies malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclue.

Il n'existe pas d'études chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez des patients qui continuent leur traitement alors qu'ils développent une tumeur maligne sous Trudexa. En conséquence, une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par Trudexa (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.

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopenie y compris d'anémie aplasique ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives (par ex : thrombocytopénie, leucopénie) ont été peu souvent observés avec Trudexa. 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 Trudexa. L'arrêt du traitement par Trudexa 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 Trudexa. Les patients sous Trudexa peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants.

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

Administration simultanée d'anti-TNF α et d'anakinra

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.

Chirurgie

L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par Trudexa est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par Trudexa 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 Trudexa 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 Trudexa n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses.

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

Trudexa a été étudié à la fois chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique prenant Trudexa en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque Trudexa était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration de Trudexa 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).

4.6 Grossesse et allaitement

Pour Trudexa, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

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

En raison de son effet inhibiteur sur le TNF α , ladalimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. L'administration dadalimumab n'est pas recommandée pendant la grossesse. Les femmes en mesure de procréer doivent être fortement conseillées d'utiliser une méthode de contraception appropriée et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration de Trudexa.

Utilisation au cours de l'allaitement

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

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

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

Aucune étude de l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8 Effets indésirables

Essais cliniques

Trudexa a été étudié chez 5293 patients dans des essais contrôlés et en ouvert d'une durée maximale de 60 mois. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne ou des patients souffrant de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante et de la maladie de Crohn. Les données du tableau 1 reposent sur les études contrôlées (I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM) (décris à la rubrique 5.1) portant sur 3271 patients ayant reçu Trudexa et 1809 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 I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM a été de 5,7% chez les patients traités par Trudexa et de 5,3% chez les patients du groupe contrôle.

Les effets indésirables cliniques et biologiques présentant une relation de causalité au minimum possible avec ladalimumab pour les études I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM sont présentés par système-organe et par fréquence (très fréquent > 1/10 ; fréquent $\geq 1/100 \leq 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1000 \text{ à } \leq 1/100$ et rare < 1/1000) dans le tableau 1 ci-dessous. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1
Effets indésirables observés dans les études cliniques

| Classe (système-organe) | Fréquence | Effets indésirables |
|--------------------------------|------------------|---|
| Infections et infestations | Fréquent | Infection des voies respiratoires basses (y compris pneumonie, bronchite), infections virales (y compris grippe, infections à herpès), candidose, infections bactériennes (y compris infections urinaires), infection des voies |

| | | |
|---|--------------|---|
| | Peu fréquent | respiratoires supérieures.. |
| | Rare | Sepsis, infections opportunistes (y compris tuberculose, histoplasmosse), abcès, infection articulaire, infections des plaies, , infection de la peau (y compris cellulite et impétigo), infections fongiques superficielles (y compris de la peau, des ongles et des pieds). |
| Tumeurs bénigne et maligne (comprenant les kystes et polypes) | Peu fréquent | Papillome cutané. |
| | Rare | Lymphome, tumeurs des organes solides (y compris du sein, de l'ovaire, du testicule), carcinome malpighien spino-cellulaire de la peau. |
| Troubles sanguins et du système lymphatique | Fréquent | Lymphopénie. |
| | Peu fréquent | Neutropénie (y compris agranulocytose), leucopénie, thrombocytopénie, anémie, lymphadénopathie, leucocytose. |
| | Rare | Pancytopenie, purpura thrombopénique idiopathique. |
| Troubles du système immunitaire | Peu fréquent | Lupus érythémateux disséminé, angiédème, hypersensibilité médicamenteuse, allergie saisonnière. |
| | Rare | maladie sérieuse. |
| Troubles endocriniens | Rare | Troubles de la thyroïde (y compris goitre). |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Hypokaliémie, hyperlipidémie, troubles de l'appétit (y compris anorexie), hyperuricémie. |
| | Rare | Hypercalcémie. |
| Troubles psychiatriques | Peu fréquent | Troubles de l'humeur, anxiété (y compris nervosité et agitation). |
| Troubles du système nerveux | Fréquent | Sensations vertigineuses (y compris vertiges), céphalées, troubles neurologiques sensitifs (y compris paresthésies). |
| | Peu fréquent | Syncope, migraine, tremblements, troubles du sommeil. |
| | Rare | Sclérose en plaques. |
| Troubles oculaires | Fréquent | Infections, irritation ou inflammation oculaire. |
| | Peu fréquent | Troubles visuels, troubles oculaires sensitifs. |
| | Rare | Panophtalmie, iritis, glaucome. |
| Troubles de l'oreille et du conduit auditif | Peu fréquent | Acouphènes, gêne auriculaire (y compris douleur et gonflement). |
| | Rare | Perte auditive. |
| Troubles cardiaques | Peu fréquent | Arythmies, tachycardie, palpitations. |

| | | |
|--|---------------|---|
| | Rare | Arrêt cardiaque, insuffisance coronarienne, angor, épanchement péricardique. |
| Troubles vasculaires | Peu fréquent | Hypertension, Congestion, hématomes. |
| | Rare | Occlusion vasculaire, sténose aortique, thrombophlébite, anévrysme aortique. |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Fréquent | Toux, douleur nasopharyngée. |
| | Peu fréquent | Asthme, dyspnée, dysphonie, congestion nasale. |
| | Rare | Oedème pulmonaire, œdème pharyngé, épanchement pleural, pleurésie. |
| Troubles gastro-intestinaux | Fréquent | Diarrhée, douleur abdominale, stomatite et ulcération buccale, nausée. |
| | Peu fréquent | Saignements rectaux, gastrite, vomissements, dyspepsie, ballonnements, constipation. |
| | Rare | Sténose intestinale, colite, entérite, oesophagite. |
| Troubles hépatobiliaires | Fréquent | Augmentation des enzymes hépatiques. |
| | Rare | Nécrose hépatique, hépatite. |
| Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés | Fréquent | Rash, dermatite et eczéma, prurit, perte des cheveux. |
| | Peu fréquent | Urticaire, psoriasis, ecchymoses et contusions accrues, purpura. |
| | Rare | Erythème polymorphe, panniculite. |
| Troubles musculo-squelettiques du tissu conjonctif et des os | Fréquent | Douleur musculosquelettique. |
| | Rare | Rhabdomyolyse. |
| Troubles rénaux et urinaires | Peu fréquent | Hématurie, insuffisance rénale, symptômes vésicaux et urétraux. |
| | Rare | Protéinurie, douleur rénale. |
| Troubles des organes de reproduction et des seins | Peu fréquent | Troubles du cycle menstruel et saignements utérins. |
| Troubles généraux et conditions liées au site d'administration | Très fréquent | Réaction au site d'injection (douleurs, tuméfaction, rougeur ou démangeaisons). |
| | Fréquent | Pyrexie, fatigue (incluant asthénie et malaise). |
| | Peu fréquent | Douleur thoracique, œdème, syndrome grippal. |
| Examens | Peu fréquent | Augmentation de la créatine phosphokinase sérique, allongement du temps de céphaline activé partiel, présence d'auto-anticorps ,. |
| Blessures et empoisonnements | Peu fréquent | Blessure accidentelle, mauvaise cicatrisation. |

Réactions au point d'injection

Dans les douze essais contrôlés, 16% des patients traités par Trudexa ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 10% 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 sept essais contrôlés, la fréquence des infections a été de 1,49 par patient-année dans le groupe Trudexa et de 1,42 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en infections de l'appareil respiratoire supérieur, bronchite et infections urinaires. La plupart des patients ont continué Trudexa après la guérison de l'infection.

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

Dans les études contrôlées et en ouvert avec Trudexa des infections graves (y compris des infections à issue fatale, ce qui s'est produit rarement) ont été rapportées dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extra-pulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmose disséminée, pneumonie à pneumocystis carinii, 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

Pendant les périodes contrôlées de dix essais cliniques avec Trudexa d'une durée d'au moins 12 semaines (I-IX et CHARM) chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante et de la maladie de Crohn, un taux (intervalle de confiance 95%) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 5,7 (3,3-10,1) pour 1000 patients-années parmi les 2887 patients traités par Trudexa, a été observé contre un taux de 4,1 (1,5-10,9) pour 1000 patients-années parmi les 1570 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 5,7 mois pour les patients traités par Trudexa et de 5,5 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95%) de cancers de la peau non mélanomes était de 7,6 (4,7-12,4) pour 1000 patients-années pour les patients traités par Trudexa et de 2,0 (0,5-8,2) pour 1000 patients-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,4 (1,0-5,7) pour 1000 patients-années chez les patients traités par Trudexa et 0 pour 1000 patients-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance 95%). Le taux (intervalle de confiance 95%) de lymphomes était de 1,0 (0,2-3,8) pour 1000 patients-années chez les patients traités par Trudexa et 1,0 (0,1-7,3) pour 1000 patients-années chez les patients du groupe contrôle.

En joignant les périodes contrôlées de dix essais (I-IX et CHARM) et les essais d'extension en ouvert en cours avec une durée moyenne d'environ 2 ans incluant 4843 patients et plus de 13000 patients-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 13,6 p.1000 patients-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,0 pour 1000 patients-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,2 pour 1000 patients-années.

En post-marketing depuis janvier 2003, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers autres que lymphomes et cancers de la peau non-mélanomes est approximativement de 1,7 pour 1000 patients-années. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,4 pour 1000 patients-années (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 Trudexa et 8,1% des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3441 traités par Trudexa 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.

Augmentations des enzymes hépatiques

Essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde : dans les essais cliniques contrôlés dans la polyarthrite rhumatoïde (études I-IV), les élévations d'ALT étaient similaires chez les patients recevant l'adalimumab ou le placebo. Chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente (durée de la maladie inférieure à 3 ans) (étude V) les élévations d'ALT étaient plus fréquentes dans le bras de l'association (Trudexa/méthotrexate) que dans le bras méthotrexate en monothérapie ou le bras Trudexa en monothérapie.

Essais cliniques dans le rhumatisme psoriasique : les élévations d'ALT étaient plus fréquentes chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique (études VI-VII) en comparaison des patients des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde.

Dans toutes les études (I-VII) les patients ayant des ALT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et se sont réduites en continuant le traitement.

Essais cliniques dans la maladie de Crohn : dans les essais cliniques contrôlés, les élévations des ALT étaient similaires chez les patients recevant l'adalimumab ou le placebo.

Autres effets indésirables observés au cours de la surveillance post-marketing ou d'essais cliniques de phase IV

Les autres effets indésirables dans le tableau 2 sont ceux notifiés au cours de la surveillance post-marketing ou des essais cliniques de phase IV.

Tableau 2

Effets indésirables lors de la surveillance post-marketing et des études cliniques de phase IV

| Classe système-organe | Evénement indésirable |
|---|---|
| Troubles hépato-biliaires | Réactivation d'hépatite B |
| Troubles du système nerveux | Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Pneumopathie interstitielle, y compris fibrose pulmonaire |
| Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés | Angéites cutanées |
| Troubles du système immunitaire | Réactions anaphylactiques |

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : IMMUNOSUPPRESSEURS SELECTIFS. Code ATC : L04AA17

Mécanisme d'action

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

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1 avec une IC_{50} de $1\text{-}2 \times 10^{-10} \text{ M}$).

Effets pharmacodynamiques

Après traitement par Trudexa chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration de Trudexa 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 Trudexa 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 de la maladie de Crohn.

Essais cliniques

Polyarthrite rhumatoïde

Trudexa a fait l'objet d'études chez plus de 3000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. Certains patients ont été traités pendant plus 60 mois. L'efficacité et la tolérance de Trudexa dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont été évaluées dans cinq études randomisées, en double aveugle et bien contrôlées.

L'étude I 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 de Trudexa ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude II 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 de Trudexa 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 a évalué 619 patients atteints de polyarthrite modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus 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 12,5 à 25 mg 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 de Trudexa toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg de Trudexa toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Par la suite, les patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle Trudexa a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 60 mois.

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

L'étude V 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 Trudexa à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, Trudexa 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate sur les signes et symptômes et le taux de progression des dommages structuraux dans la polyarthrite rhumatoïde, pendant 104 semaines.

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

Réponse ACR

Le pourcentage de patients sous Trudexa qui ont obtenu une réponse ACR 20, 50 ou 70 a été cohérent dans les essais I, II et III. Le tableau 3 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

**Tableau 3 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo
(pourcentage de patients)**

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

^a Etude I à 24 semaines, étude II à 26 semaines et étude III à 24 et 52 semaines

^b 40 mg Trudexa administré toutes les deux semaines

^c MTX = méthotrexate

**p < 0,01, Trudexa versus placebo

Dans les études I-IV, 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, ces améliorations se sont maintenues tout au long des 52 semaines. De plus, les taux de réponses ACR ont été maintenus chez la majorité des patients suivis dans la phase d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 104. Il y a eu 114 sur 207 patients qui ont poursuivi par 40 mg de Trudexa toutes les deux semaines pendant 60 mois. Parmi ces patients, 86, 72 et 41 ont eu respectivement une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 à 60 mois.

Dans l'étude IV, la réponse ACR 20 des patients traités par Trudexa 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, les réponses ACR 20 et 50 des patients traités par Trudexa ont été statistiquement significatives par rapport au placebo dès la première ou la deuxième semaine de traitement.

Dans l'étude V chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente, naïfs de méthotrexate, un traitement associant Trudexa et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et Trudexa seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 4).

**Tableau 4 : Réponses ACR dans l'étude V
(pourcentage de patients)**

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

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

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

Réponse radiographique

Dans l'étude III, dans laquelle les patients traités par Trudexa 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 et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. Les patients traités par Trudexa associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate, à 6 et 12 mois (voir tableau 5). Les résultats de la phase d'extension en ouvert montrent que le ralentissement de la progression des dommages structuraux est maintenu sur 60 mois pour une partie des patients. Cent treize des 207 patients traités dès le début par 40 mg de Trudexa une semaine sur deux ont été évalués à 5 ans par radiographie. Parmi ces patients, 66 n'ont pas présenté de progression de dommage structuraux définie par une modification de zéro ou moins du score total de Sharp.

Tableau 5 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III

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

^a méthotrexate

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

^c d'après les analyses de rang

^d JSN Joint Space Narrowing

Dans l'étude V, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en terme de variation du score total de Sharp (voir tableau 6).

**Tableau 6 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques
à la semaine 52 dans l'étude V**

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

- a. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association Trudexa/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.
- b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Trudexa seul et par l'association Trudexa/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney
- c. valeur de p résulte de la monothérapie par Trudexa 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 Trudexa/méthotrexate (respectivement 63,8% et 61,2%) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4% et 33,5%, $p < 0,001$) et Trudexa en monothérapie (respectivement 50,7%, $p < 0,002$ et 44,5%, $p < 0,001$).

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

La qualité de vie en rapport avec la santé et la fonction physique ont été évaluées au moyen de l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Evaluation de l'état de Santé (Health Assessment Questionnaire, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal de jugement pré-spécifié à la 52^{ème} semaine dans l'étude III. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration de Trudexa ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6^e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration de Trudexa, 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), 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, l'amélioration des capacités fonctionnelles était maintenue jusqu'à la semaine 260 (60 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, 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 Trudexa/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie de Trudexa à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

Rhumatisme psoriasique

Trudexa, 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, études VI et VII. Dans l'étude VI 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 VII d'une durée de 12 semaines, 100 patients qui présentaient une réponse inadéquate à un traitement de fond, ont été traités.

En raison du petit nombre de patients étudiés les preuves de l'efficacité de Trudexa, chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique à type de spondylarthrite ankylosante, sont insuffisantes (voir tableau 7).

Tableau 7 : Réponse ACR des études contrôlées contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)

| Réponse | Etude VI | | Etude VII | |
|------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | Placebo N=162 | Trudexa N=151 | Placebo N=49 | Trudexa 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 Trudexa et le placebo

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

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

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

Chez les patients traités par Trudexa, il a été montré une amélioration des capacités fonctionnelles évaluées par le HAQ et la Short Form Health Survey (SF 36) par rapport aux valeurs de base jusqu'à la semaine 24.

Spondylarthrite ankylosante

Trudexa à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines, a été évalué dans deux études randomisées, en double-aveugle, contre placebo, d'une durée de 24 semaines chez 393 patients, atteints de spondylarthrite ankylosante active (la valeur moyenne initiale du score d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] était de 6,3 dans tous les groupes) qui n'avaient pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. Soixante-dix neuf (20,1%) patients étaient traités de manière concomitante par DMARD's et 37 (9,4%) patients par des glucocorticoïdes. La période en aveugle a été suivie d'une période en ouvert pendant laquelle les patients recevaient 40 mg de Trudexa 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 prématûrement 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 (VIII) comprenant 315 patients, les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de spondylarthrite ankylosante avec Trudexa comparé au placebo. La première réponse significative a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue pendant 24 semaines (tableau 8).

**Tableau 8 – Réponses d'efficacité de l'étude SA contrôlée contre placebo – Etude VIII
Réduction des signes et symptômes**

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

***, ** Statistiquement significatif à p < 0,001, <0,01 pour toutes les comparaisons entre Trudexa et le placebo aux semaines 2, 12 et 24

^a ASsessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Les patients traités par Trudexa 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 moins importante, randomisée, double-aveugle, contre placebo (IX) de 82 patients adultes atteints d'une spondylarthrite ankylosante active.

Maladie de Crohn

La tolérance et l'efficacité de Trudexa ont été évaluées chez plus de 1400 patients ayant une maladie de Crohn modérément à sévèrement active (indice d'activité de la maladie de Crohn [Crohn's Disease

Activity Index (CDAI)] ≥ 220 et ≤ 450) dans des études randomisées, en double-aveugle, *versus* placebo. 478 des patients inclus (32 %) ont été définis comme ayant une maladie sévère (indice CDAI > 300 et traitement concomitant par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs) correspondant à la population définie dans l'indication (voir rubrique 4.1). Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 79% des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

L'induction d'une rémission clinique (définie comme un indice CDAI < 150) a été évaluée dans deux études, CLASSIC I et GAIN. Dans l'étude CLASSIC I, 299 patients non précédemment traités par un antagoniste du TNF (naïfs d'anti-TNF) ont été randomisés vers l'un des quatre groupes de traitement de l'étude ; placebo aux semaines 0 et 2, 160 mg de Trudexa 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 GAIN, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg de Trudexa 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 CHARM. Dans l'étude CHARM, 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 vers l'administration d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines, de 40 mg toutes les semaines ou du placebo pour une durée totale d'étude de 56 semaines. Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI ≥ 70) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément de ceux n'ayant pas présenté de réponse clinique à la semaine 4. La diminution progressive des corticoïdes était autorisée après la semaine 8.

Les taux d'induction d'une rémission et de réponse enregistrés dans les études CLASSIC I et GAIN sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Induction d'une rémission clinique et d'une réponse (pourcentage de patients)

| | CLASSIC I : patients naïfs d'infliximab | | | GAIN : patients précédemment traités par l'infliximab | |
|---------------------------|---|-------------------------------|--------------------------------|---|---------------------------------|
| | Placebo N = 74 | Trudexa 80/40 mg N = 75 | Trudexa 160/80 mg N = 76 | Placebo N = 166 | Trudexa 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 Trudexa *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 CHARM, à la semaine 4, 58% (499/854) des patients présentaient une réponse clinique 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 10. Les résultats de rémission clinique sont restés relativement constants, indépendamment de l'exposition antérieure éventuelle à un antagoniste du TNF.

**Tableau 10 : Maintien de la rémission clinique et de la réponse
(pourcentage de patients)**

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

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

** $p < 0,02$ pour Trudexa *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43% des patients recevant un traitement d'entretien par Trudexa ont présenté une réponse 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'a pas généré significativement plus de réponses (voir rubrique 4.2).

Qualité de vie

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

Immunogénicité

La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et les effets indésirables.

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

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

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

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 7 des 269 patients (2,6%) traités par l'adalimumab.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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 de Trudexa toutes les deux semaines chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), les concentrations moyennes au creux étaient de l'ordre d'environ 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (sans méthotrexate) et de 8 à 9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (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 de 20, 40 et 80 mg toutes les deux semaines et toutes les semaines par voie sous-cutanée.

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

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. Trudexa n'a pas été étudié chez l'enfant ni chez l'insuffisant hépatique ou rénal.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Une étude de toxicité portant sur le développement embryo-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomologus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de foeto-toxicité de l'adalimumab. Aucune étude du pouvoir carcinogène et aucune évaluation

standard sur la fertilité et la toxicité post-natale n'ont été effectuées avec l'adalimumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium
Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).
Conserver la seringue dans l'emballage extérieur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Trudexa 40 mg solution injectable en seringue préremplie à usage unique (verre de type I) destinée à une utilisation par le patient.

Boîtes de :

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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

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

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Royaume-Uni

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

EU/1/03/257/002
EU/1/03/257/003
EU/1/03/257/004
EU/1/03/257/005

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

1 septembre 2003

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

(MM/AAAA)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour une liste complète des excipients voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie avec protège-aiguille.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Trudexa 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.

Trudexa 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 Trudexa ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

Trudexa 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.

Spondylarthrite ankylosante

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

Maladie de Crohn

Trudexa est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients 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.

Pour le traitement d'induction, Trudexa doit être administré en association avec des corticoïdes. Trudexa peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Trudexa doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique ou de la spondylarthrite ankylosante ou de la maladie de Crohn. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Trudexa.

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

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

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée de Trudexa 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 Trudexa.

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

Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

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

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Maladie de Crohn

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

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

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

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

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

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

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

Infections

Les patients doivent être soigneusement suivis afin de dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par Trudexa. La durée d'élimination de l'adalimumab pouvant aller jusqu'à cinq mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période.

Le traitement par Trudexa ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées.

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Trudexa doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave, l'administration de Trudexa doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Le médecin doit faire preuve de prudence avant d'utiliser Trudexa 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.

Des infections graves, des septicémies, des tuberculoses et autres infections opportunistes, y compris à issue fatale, ont été rapportées lors de l'utilisation de Trudexa.

Infections graves :

Dans les essais cliniques, une augmentation du risque d'infections graves chez les patients traités par Trudexa a été observée et les signalements dans le cadre du post-marketing confortent cette observation, notamment des infections, telles que pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie.

Tuberculose :

Des cas de tuberculose ont été décrits pour des patients recevant Trudexa. Il est à noter que dans la majorité de ces cas, la tuberculose était extra-pulmonaire c'est-à-dire disséminée.

Avant l'instauration du traitement par Trudexa, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (latente). Ce bilan doit comprendre un interrogatoire médical complet avec recherche des antécédents personnels de tuberculose ou d'exposition antérieure possible à des patients atteints de tuberculose active et/ou d'un traitement immunosupresseur actuel ou ancien. Des tests de dépistage appropriés, par exemple test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est conseillé de noter la réalisation 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 Trudexa ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.3). En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie anti-tuberculeuse appropriée, conforme aux recommandations locales, doit être mise en œuvre avant de commencer le traitement par Trudexa. Dans un tel cas, il convient de bien peser les bénéfices et les risques du traitement par Trudexa.

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

Autres infections opportunistes :

Des cas d'infections opportunistes graves et sévères associés au traitement par Trudexa ont été signalés, par ex. pneumonie à pneumocystis carinii, histoplasmose disséminée, listériose et aspergillose.

Si un patient traité par Trudexa présente des symptômes ou signes prolongés ou atypiques d'infections ou de détérioration générale, des conditions d'infection opportuniste prévalente doivent être envisagées.

Réactivation d'hépatite B

Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients porteurs chroniques de ce virus et qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris Trudexa. Certains cas ont eu une issue fatale. Les patients à risque d'infection par le VHB doivent faire l'objet d'un dépistage préalable d'infection à VHB avant l'initiation d'un traitement par Trudexa. Chez les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par Trudexa, 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 sur des 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, Trudexa doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Événements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont Trudexa, ont été associés dans de rares cas à l'apparition ou une exacerbation des symptômes cliniques et/ou à des signes radiologiques de maladie démyélinisante. La

prudence est recommandée aux prescripteurs avant de traiter avec Trudexa chez des patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central, préexistante ou de survenue récente.

Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, aucune réaction allergique grave n'a été rapportée à la suite de l'injection sous-cutanée de Trudexa et les réactions allergiques non graves imputables à Trudexa ont été peu fréquentes. Au cours de la surveillance post marketing des réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été très rarement rapportées après administration de Trudexa. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration de Trudexa doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Le capuchon de la seringue contient du caoutchouc naturel (latex). Cela peut provoquer des réactions allergiques graves chez les patients sensibles au latex.

Immunosuppression

Au cours d'une étude portant sur 64 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par Trudexa, 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. De plus, il existe un contexte de risque accru de lymphome 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 ou autres maladies malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclue.

Il n'existe pas d'études chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez des patients qui continuent leur traitement alors qu'ils développent une tumeur maligne sous Trudexa. En conséquence, une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par Trudexa (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.

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopenie y compris d'anémie aplasique ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives (par ex : thrombocytopénie, leucopénie) ont été peu souvent observés avec Trudexa. 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 Trudexa. L'arrêt du traitement par Trudexa 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 Trudexa. Les patients sous Trudexa peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants.

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

Administration simultanée d'anti-TNF α et d'anakinra

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.

Chirurgie

L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par Trudexa est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par Trudexa 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 Trudexa 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 Trudexa n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses.

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

Trudexa a été étudié à la fois chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de rhumatisme psoriasique prenant Trudexa en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque Trudexa était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration de Trudexa 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).

4.6 Grossesse et allaitement

Pour Trudexa, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Dans une étude de toxicité sur le développement réalisée chez des singes, il n'y a eu aucun signe évocateur d'une éventuelle toxicité maternelle, d'embryo-toxicité ou de potentiel tératogène. On ne dispose pas de données précliniques sur la toxicité post-natale ni sur les effets sur la fertilité de l'adalimumab (voir rubrique 5.3).

En raison de son effet inhibiteur sur le TNF α , l'adalimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. L'administration d'adalimumab n'est pas recommandée pendant la grossesse. Les femmes en mesure de procréer doivent être fortement conseillées d'utiliser une méthode de contraception appropriée et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration de Trudexa.

Utilisation au cours de l'allaitement

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

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

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

Aucune étude de l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8 Effets indésirables

Essais cliniques

Trudexa a été étudié chez 5293 patients dans des essais contrôlés et en ouvert d'une durée maximale de 60 mois. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne ou des patients souffrant de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante et de la maladie de Crohn. Les données du tableau 1 reposent sur les études contrôlées (I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM) (décrivées à la rubrique 5.1) portant sur 3271 patients ayant reçu Trudexa et 1809 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 I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM a été de 5,7% chez les patients traités par Trudexa et de 5,3% chez les patients recevant le placebo.

Les effets indésirables cliniques et biologiques présentant une relation de causalité au minimum possible avec l'adalimumab pour les études I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM sont présentés par système-organe et par fréquence (très fréquents $\geq 1/10$; fréquent $1/100 \leq 1/10$; peu fréquent $1/1000 \leq 1/100$ et rare $< 1/1000$) dans le tableau 1 ci-dessous. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1
Effets indésirables observés dans les études cliniques

| Classe (système-organe) | Fréquence | Effets indésirables |
|--------------------------------|------------------|--|
| Infections et infestations | Fréquent | Infection des voies respiratoires basses (y compris pneumonie, bronchite), infections virales (y compris grippe, infections à herpès), |

| | | |
|---|--------------|---|
| | Peu fréquent | candidose, infections bactériennes (y compris infections urinaires), infection des voies respiratoires supérieures. |
| | Rare | Sepsis, infections opportunistes (y compris tuberculose, histoplasmosse), abcès, infection articulaire, infections des plaies, infection de la peau (y compris cellulite et impétigo), infections fongiques superficielles (y compris de la peau, des ongles et des pieds). |
| | Rare | Fasciite nécrosante, méningite virale, diverticulite. |
| Tumeurs bénigne et maligne (comprenant les kystes et polypes) | Peu fréquent | Papillome cutané. |
| | Rare | Lymphome, tumeurs des organes solides (y compris du sein, de l'ovaire, du testicule), carcinome malpighien spino-cellulaire de la peau. |
| Troubles sanguins et du système lymphatique | Fréquent | Lymphopénie. |
| | Peu fréquent | Neutropénie (y compris agranulocytose), leucopénie, thrombocytopénie, anémie, lymphadénopathie, leucocytose. |
| | Rare | Pancytopenie, purpura thrombopénique idiopathique. |
| Troubles du système immunitaire | Peu fréquent | Lupus érythémateux disséminé, angioédème, hypersensibilité médicamenteuse, allergie saisonnière. |
| | Rare | Maladie sérique. |
| Troubles endocriniens | Rare | Troubles de la thyroïde (y compris goitre). |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Hypokaliémie, hyperlipidémie, troubles de l'appétit (y compris anorexie), hyperuricémie. |
| | Rare | Hypercalcémie. |
| Troubles psychiatriques | Peu fréquent | Troubles de l'humeur, anxiété (y compris nervosité et agitation). |
| Troubles du système nerveux | Fréquent | Sensations vertigineuses (y compris vertiges), céphalées, troubles neurologiques sensitifs (y compris paresthésies). |
| | Peu fréquent | Syncope, migraine, tremblements, troubles du sommeil. |
| | Rare | Sclérose en plaques. |
| Troubles oculaires | Fréquent | Infections, irritation ou inflammation oculaire. |
| | Peu fréquent | Troubles visuels, troubles oculaires sensitifs. |
| | Rare | Panophtalmie, iritis, glaucome. |
| Troubles de l'oreille et du conduit auditif | Peu fréquent | Acouphènes, gêne auriculaire (y compris douleur et gonflement). |
| | Rare | Perte auditive. |

| | | |
|---|---------------|--|
| Problèmes cardiaques | Peu fréquent | Arythmies, tachycardie, palpitations. |
| | Rare | Arrêt cardiaque, insuffisance coronarienne, angor, épanchement péricardique. |
| Problèmes vasculaires | Peu fréquent | Hypertension, Congestion, hématomes. |
| | Rare | Occlusion vasculaire, sténose aortique, thrombophlébite, anévrisme aortique. |
| Problèmes respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Fréquent | Toux, douleur nasopharyngée. |
| | Peu fréquent | Asthme, dyspnée, dysphonie, congestion nasale. |
| | Rare | Œdème pulmonaire, œdème pharyngé, épanchement pleural, pleurésie. |
| Problèmes gastro-intestinaux | Fréquent | Diarrhée, douleur abdominale, stomatite et ulcération buccale, nausée. |
| | Peu fréquent | Saignements rectaux, gastrite, vomissements, dyspepsie, ballonnements, constipation. |
| | Rare | Sténose intestinale, colite, entérite, oesophagite. |
| Problèmes hépatobiliaires | Fréquent | Augmentation des enzymes hépatiques. |
| | Rare | Nécrose hépatique, hépatite. |
| Problèmes cutanés et des tissus sous-cutanés | Fréquent | Rash, dermatite et eczéma, prurit, perte des cheveux. |
| | Peu fréquent | Urticaire, psoriasis, ecchymoses et contusions accrues, purpura. |
| | Rare | Erythème polymorphe, panniculite. |
| Problèmes musculo-squelettiques du tissu conjonctif et des os | Fréquent | Douleur musculosquelettique. |
| | Rare | Rhabdomyolyse. |
| Problèmes rénaux et urinaires | Peu fréquent | Hématurie, insuffisance rénale, symptômes vésicaux et urétraux. |
| | Rare | Protéinurie, douleur rénale. |
| Problèmes des organes de reproduction et des seins | Peu fréquent | Troubles du cycle menstruel et saignements utérins. |
| Problèmes généraux et conditions liées au site d'administration | Très fréquent | Réaction au site d'injection (douleurs, tuméfaction, rougeur ou démangeaisons). |
| | Fréquent | Pyrexie, fatigue (incluant asthénie et malaise). |
| | Peu fréquent | Douleur thoracique, œdème, syndrome grippal. |
| Examens | Peu fréquent | Augmentation de la créatine phosphokinase sérique, allongement du temps de céphaline activé partiel, présence d'auto-anticorps |
| Blessures et empoisonnements | Peu fréquent | Blessure accidentelle, mauvaise cicatrisation. |

Réactions au point d'injection

Dans les douze essais contrôlés, 16% des patients traités par Trudexa ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 10% 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 douze essais contrôlés, la fréquence des infections a été de 1,49 par patient-année dans le groupe Trudexa et de 1,42 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en infections de l'appareil respiratoire supérieur, bronchite et infections urinaires. La plupart des patients ont continué Trudexa après la guérison de l'infection.

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

Dans les études contrôlées et en ouvert avec Trudexa des infections graves (y compris des infections à issue fatale, ce qui s'est produit rarement) ont été rapportées dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extra-pulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmose disséminée, pneumonie à pneumocystis carinii, 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

Pendant les périodes contrôlées de dix essais cliniques avec Trudexa d'une durée d'au moins 12 semaines (I-IX et CHARM) chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante et de la maladie de Crohn, un taux (intervalle de confiance 95%) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 5,7 (3,3-10,1) pour 1000 patients-années parmi les 2887 patients traités par Trudexa, a été observé contre un taux de 4,1 (1,5-10,9) pour 1000 patients-années parmi les 1570 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 5,7 mois pour les patients traités par Trudexa et de 5,5 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95%) de cancers de la peau non mélanomes était de 7,6 (4,7-12,4) pour 1000 patients-années pour les patients traités par Trudexa et de 2,0 (0,5-8,2) pour 1000 patients-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,4 (1,0-5,7) pour 1000 patients-années chez les patients traités par Trudexa et 0 pour 1000 patients-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance 95%). Le taux (intervalle de confiance 95%) de lymphomes était de 1,0 (0,2-3,8) pour 1000 patients-années chez les patients traités par Trudexa et 1,0 (0,1-7,3) pour 1000 patients-années chez les patients du groupe contrôle.

En joignant les périodes contrôlées de dix essais (I-IX et CHARM) et les essais d'extension en ouvert en cours avec une durée moyenne d'environ 2 ans incluant 4843 patients et plus de 13000 patients-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 13,6 p.1000 patients-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,0 pour 1000 patients-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,2 pour 1000 patients-années.

En post-marketing depuis janvier 2003, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers autres que lymphomes et cancers de la peau non-mélanomes est approximativement de 1,7 pour 1000 patients-années. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,4 pour 1000 patients-années (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 Trudexa et 8,1% des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3441 traités par Trudexa 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.

Augmentations des enzymes hépatiques

Essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde : dans les essais cliniques contrôlés dans la polyarthrite rhumatoïde (études I-IV), les élévations d'ALT étaient similaires chez les patients recevant l'adalimumab ou le placebo. Chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente (durée de la maladie inférieure à 3 ans) (étude V) les élévations d'ALT étaient plus fréquentes dans le bras de l'association (Trudexa/méthotrexate) que dans le bras méthotrexate en monothérapie ou le bras Trudexa en monothérapie.

Essais cliniques dans le rhumatisme psoriasique : les élévations d'ALT étaient plus fréquentes chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique (études VI-VII) en comparaison des patients des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde.

Dans toutes les études (I-VII) les patients ayant des ALT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et se sont réduites en continuant le traitement.

Essais cliniques dans la maladie de Crohn : dans les essais cliniques contrôlés, les élévations des ALT étaient similaires chez les patients recevant l'adalimumab ou le placebo.

Autres effets indésirables observés au cours de la surveillance post-marketing ou d'essais cliniques de Phase IV

Les autres effets indésirables dans le tableau 2 sont ceux notifiés au cours de la surveillance post-marketing ou des essais cliniques de phase IV.

**Tableau 2
Effets indésirables lors de la surveillance post-marketing et des études cliniques de phase IV**

| Classe système-organe | Evénement indésirable |
|---|---|
| Troubles hépato-biliaires | Réactivation d'hépatite B |
| Troubles du système nerveux | Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Pneumopathie interstitielle, y compris fibrose pulmonaire |
| Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés | Angéites cutanées |
| Troubles du système immunitaire | Réactions anaphylactiques |

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : IMMUNOSUPPRESSEURS SELECTIFS. Code ATC : L04AA17

Mécanisme d'action

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

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1 avec une IC_{50} de $1-2 \times 10^{-10} M$).

Effets pharmacodynamiques

Après traitement par Trudexa chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration de Trudexa 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 Trudexa 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 de la maladie de Crohn.

Essais cliniques

Polyarthrite rhumatoïde

Trudexa a fait l'objet d'études chez plus de 3000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. Certains patients ont été traités pendant 60 mois. L'efficacité et la tolérance de Trudexa dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont été évaluées dans cinq études randomisées, en double aveugle et bien contrôlées.

L'étude I 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 de Trudexa ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude II 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 de Trudexa 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 a évalué 619 patients atteints de polyarthrite modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus 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 12,5 à 25 mg 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 de Trudexa toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg de Trudexa toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Par la suite, les patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle Trudexa a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 60 mois.

L'étude IV a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de médicament anti-rhumatismal de fond ou pouvaient poursuivre leur traitement rhumatologique préexistant pourvu que ce dernier soit stable depuis au moins 28 jours. Ces traitements comprenaient

le méthotrexate, le leflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients après randomisation ont reçu soit 40 mg de Trudexa soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude V 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 Trudexa à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, Trudexa 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate sur les signes et symptômes et le taux de progression des dommages structuraux dans la polyarthrite rhumatoïde, pendant 104 semaines.

Le critère de jugement principal des études I, II et III et le critère de jugement secondaire de l'étude IV étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24^e ou la 26^e semaine. Le critère de jugement principal dans l'étude V était le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ACR 50 à la semaine 52. L'étude III et V 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 avait aussi comme critère de jugement principal les modifications de la qualité de vie.

Réponse ACR

Le pourcentage de patients sous Trudexa qui ont obtenu une réponse ACR 20, 50 ou 70 a été cohérent dans les essais I, II et III. Le tableau 3 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

**Tableau 3 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo
(pourcentage de patients)**

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

^a Etude I à 24 semaines, étude II à 26 semaines et étude III à 24 et 52 semaines

^b 40 mg Trudexa administré toutes les deux semaines

^c MTX = méthotrexate

**p < 0,01, Trudexa versus placebo

Dans les études I-IV, 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, ces améliorations se sont maintenues tout au long des 52 semaines. De plus, les taux de réponses ACR ont été maintenus chez la majorité des patients suivis dans la phase d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 104. Il y a eu 114 sur 207 patients qui ont poursuivi par 40 mg de Trudexa toutes les deux semaines pendant 60 mois. Parmi ces patients, 86, 72 et 41 ont eu respectivement une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 à 60 mois.

Dans l'étude IV, la réponse ACR 20 des patients traités par Trudexa 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, les réponses ACR 20 et 50 des patients traités par Trudexa ont été statistiquement significatives par rapport au placebo dès la première ou la deuxième semaine de traitement.

Dans l'étude V chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente, naïfs de méthotrexate, un traitement associant Trudexa et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et Trudexa seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 4).

**Tableau 4 : Réponses ACR dans l'étude V
(pourcentage de patients)**

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

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

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

Réponse radiographique

Dans l'étude III, dans laquelle les patients traités par Trudexa 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 et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. Les patients traités par Trudexa associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate, à 6 et 12 mois (voir tableau 5). Les résultats de la phase d'extension en ouvert montrent que le ralentissement de la progression des dommages structuraux est maintenu sur 60 mois pour une partie des patients. Cent treize des 207 patients traités dès le début par 40 mg de Trudexa une semaine sur deux ont été évalués à 5 ans par radiographie. Parmi ces patients, 66 n'ont pas présenté de progression de dommage structuraux définie par une modification de zéro ou moins du score total de Sharp.

Tableau 5 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III

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

^a méthotrexate

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

^c d'après les analyses de rang

^d JSN Joint Space Narrowing

Dans l'étude V, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en terme de modification du score total de Sharp (voir tableau 6).

Tableau 6 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V

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

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

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

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

La qualité de vie en rapport avec la santé et la fonction physique ont été évaluées au moyen de l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Evaluation de l'état de Santé (Health Assessment Questionnaire, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal de jugement pré-spécifié à la 52^{ème} semaine dans l'étude III. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration de Trudexa ont entraîné une amélioration statistiquement

significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6^e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration de Trudexa, 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), on a observé une diminution statistiquement significative de la fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle de traitement pour maladie chronique (FACT). Dans l'étude III, l'amélioration des capacités fonctionnelles était maintenue jusqu'à la semaine 260 (60 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, 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 Trudexa/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie de Trudexa à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

Rhumatisme psoriasique

Trudexa, 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, études VI et VII. Dans l'étude VI 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 VII d'une durée de 12 semaines, 100 patients qui présentaient une réponse inadéquate à un traitement de fond, ont été traités.

En raison du petit nombre de patients étudiés les preuves de l'efficacité de Trudexa, chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique à type de spondylarthrite ankylosante, sont insuffisantes (voir tableau 7).

Tableau 7 : Réponse ACR des études contrôlées contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)

| Réponse | Etude VI | | Etude VII | |
|------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | Placebo N=162 | Trudexa N=151 | Placebo N=49 | Trudexa 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 Trudexa et le placebo

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

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

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

Chez les patients traités par Trudexa, il a été montré une amélioration des capacités fonctionnelles évaluées par le HAQ et la Short Form Health Survey (SF 36) par rapport aux valeurs de base jusqu'à la semaine 24.

Spondylarthrite ankylosante

Trudexa à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines, a été évalué dans deux études randomisées, en double-aveugle, contre placebo, d'une durée de 24 semaines chez 393 patients, atteints de spondylarthrite ankylosante active (la valeur moyenne initiale du score d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] était de 6,3 dans tous les groupes) qui n'avaient pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. Soixante-dix neuf (20,1%) patients étaient traités de manière concomitante par DMARD's et 37 (9,4%) patients par des glucocorticoïdes. La période en aveugle a été suivie d'une période en ouvert pendant laquelle les patients recevaient 40 mg de Trudexa 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 prématûrement 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 (VIII) comprenant 315 patients, les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de spondylarthrite ankylosante avec Trudexa comparé au placebo. La première réponse significative a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue pendant 24 semaines (tableau 8).

**Tableau 8 – Réponses d'efficacité de l'étude SA contrôlée contre placebo – Etude VIII
Réduction des signes et symptômes**

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

***, ** Statistiquement significatif à p < 0,001, <0,01 pour toutes les comparaisons entre Trudexa et le placebo aux semaines 2, 12 et 24

^a ASsessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Les patients traités par Trudexa 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 moins importante, randomisée, double-aveugle, contre placebo (IX) de 82 patients adultes atteints d'une spondylarthrite ankylosante active.

Maladie de Crohn

La tolérance et l'efficacité de Trudexa ont été évaluées chez plus de 1400 patients ayant une maladie de Crohn modérément à sévèrement active (indice d'activité de la maladie de Crohn [Crohn's Disease Activity Index (CDAI)] ≥ 220 et ≤ 450) dans des études randomisées, en double-aveugle, *versus* placebo. 478 des patients inclus (32%) ont été définis comme ayant une maladie sévère (indice CDAI > 300 et traitement concomitant par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs) correspondant à la population définie dans l'indication (voir rubrique 4.1). Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 79% des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

L'induction d'une rémission clinique (définie comme un indice CDAI < 150) a été évaluée dans deux études, CLASSIC I et GAIN. Dans l'étude CLASSIC I, 299 patients non précédemment traités par un antagoniste du TNF (naïfs d'anti-TNF) ont été randomisés vers l'un des quatre groupes de traitement de l'étude ; placebo aux semaines 0 et 2, 160 mg de Trudexa 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 GAIN, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg de Trudexa 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 CHARM. Dans l'étude CHARM, 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 vers l'administration d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines, de 40 mg toutes les semaines ou du placebo pour une durée totale d'étude de 56 semaines. Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI ≥ 70) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément de ceux n'ayant pas présenté de réponse clinique à la semaine 4. La diminution progressive des corticoïdes était autorisée après la semaine 8.

Les taux d'induction d'une rémission et de réponse enregistrés dans les études CLASSIC I et GAIN sont présentés dans le tableau 9.

**Tableau 9 : Induction d'une rémission clinique et d'une réponse
(pourcentage de patients)**

| | CLASSIC I : patients naïfs d'infliximab | | | GAIN : patients précédemment traités par l'infliximab | |
|---------------------------|---|-------------------------------|--------------------------------|---|---------------------------------|
| | Placebo N = 74 | Trudexa 80/40 mg N = 75 | Trudexa 160/80 mg N = 76 | Placebo N = 166 | Trudexa 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 Trudexa *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 CHARM, à la semaine 4, 58% (499/854) des patients présentaient une réponse clinique 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 10. Les résultats de rémission clinique sont restés relativement constants, indépendamment de l'exposition antérieure éventuelle à un antagoniste du TNF.

**Tableau 10 : Maintien de la rémission clinique et de la réponse
(pourcentage de patients)**

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

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

** $p < 0,02$ pour Trudexa *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43% des patients recevant un traitement d'entretien par Trudexa ont présenté une réponse 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'a pas généré significativement plus de réponses (voir rubrique 4.2).

Qualité de vie

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

Immunogénicité

La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et les effets indésirables.

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

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

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

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 7 des 269 patients (2,6%) traités par l'adalimumab.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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. Trudexa n'a pas été étudié chez l'enfant ni chez l'insuffisant hépatique ou rénal.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Une étude de toxicité portant sur le développement embryo-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomologus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de foeto-toxicité de l'adalimumab.

Aucune étude du pouvoir carcinogène et aucune évaluation standard sur la fertilité et la toxicité post-natale n'ont été effectuées avec l'adalimumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium
Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).
Conserver la seringue dans l'emballage extérieur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Trudexa 40 mg solution injectable en seringue préremplie avec protège-aiguille (verre de type I) (modèle pour hôpitaux et infirmier(e) de ville) à usage unique :

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

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough

Kent ME11 5EL
Royaume-Uni

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

EU/1/03/257/006

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

1 septembre 2003

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

(MM/AAAA)

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trudexa 40 mg, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour une liste complète des excipients voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Trudexa 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.

Trudexa 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 Trudexa ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

Trudexa 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.

Spondylarthrite ankylosante

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

Maladie de Crohn

Trudexa est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients 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.

Pour le traitement d'induction, Trudexa doit être administré en association avec des corticoïdes. Trudexa peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Trudexa doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante ou de la maladie de Crohn. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Trudexa.

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

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

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde

Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée de Trudexa 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 Trudexa.

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

Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

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

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Maladie de Crohn

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

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

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

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

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

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

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

Infections

Les patients doivent être soigneusement suivis afin de dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par Trudexa. La durée d'élimination de l'adalimumab pouvant aller jusqu'à cinq mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période.

Le traitement par Trudexa ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées.

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Trudexa doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave, l'administration de Trudexa doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Le médecin doit faire preuve de prudence avant d'utiliser Trudexa 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.

Des infections graves, des septicémies, des tuberculoses et autres infections opportunistes, y compris à issue fatale, ont été rapportées lors de l'utilisation de Trudexa.

Infections graves :

Dans les essais cliniques, une augmentation du risque d'infections graves chez les patients traités par Trudexa a été observée et les signalements dans le cadre du post-marketing confortent cette

observation, notamment des infections, telles que pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie.

Tuberculose :

Des cas de tuberculose ont été décrits pour des patients recevant Trudexa. Il est à noter que dans la majorité de ces cas, la tuberculose était extra-pulmonaire c'est-à-dire disséminée.

Avant l'instauration du traitement par Trudexa, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (latente). Ce bilan doit comprendre un interrogatoire médical complet avec recherche des antécédents personnels de tuberculose ou d'exposition antérieure possible à des patients atteints de tuberculose active et/ou d'un traitement immunosupresseur actuel ou ancien. Des tests de dépistage appropriés, par exemple test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est conseillé de noter la réalisation 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 Trudexa ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.3). En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie anti-tuberculeuse appropriée, conforme aux recommandations locales, doit être mise en œuvre avant de commencer le traitement par Trudexa. Dans un tel cas, il convient de bien peser les bénéfices et les risques du traitement par Trudexa.

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

Autres infections opportunistes :

Des cas d'infections opportunistes graves et sévères associés au traitement par Trudexa ont été signalés, par ex. pneumonie à pneumocystis carinii, histoplasmose disséminée, listériose et aspergillose.

Si un patient traité par Trudexa présente des symptômes ou signes prolongés ou atypiques d'infections ou de détérioration générale, des conditions d'infection opportuniste prévalente doivent être envisagées.

Réactivation d'hépatite B

Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients porteurs chroniques de ce virus et qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris Trudexa. Certains cas ont eu une issue fatale. Les patients à risque d'infection par le VHB doivent faire l'objet d'un dépistage préalable d'infection à VHB avant l'initiation d'un traitement par Trudexa. Chez les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par Trudexa, 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 sur des 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, Trudexa doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Événements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont Trudexa, ont été associés dans de rares cas à l'apparition ou une exacerbation des symptômes cliniques et/ou à des signes radiologiques de maladie démyélinisante. La prudence est recommandée aux prescripteurs avant de traiter avec Trudexa les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central, préexistante ou de survenue récente.

Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, aucune réaction allergique grave n'a été rapportée à la suite de l'injection sous-cutanée de Trudexa et les réactions allergiques non graves imputables à Trudexa ont été peu fréquentes. Au cours de la surveillance post marketing des réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été très rarement rapportées, après administration de Trudexa. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration de Trudexa doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Le capuchon de la seringue contient du caoutchouc naturel (latex). Cela peut provoquer des réactions allergiques graves chez les patients sensibles au latex.

Immunosuppression

Au cours d'une étude portant sur 64 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par Trudexa, 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. De plus, il existe un contexte de risque accru de lymphome 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 ou autres maladies malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclue.

Il n'existe pas d'études chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez des patients qui continuent leur traitement alors qu'ils développent une tumeur maligne sous Trudexa. En conséquence, une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par Trudexa (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.

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopenie y compris d'anémie aplasique ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives (par ex : thrombocytopénie, leucopénie) ont été peu souvent observés avec Trudexa. 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 Trudexa. L'arrêt du traitement par Trudexa 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 Trudexa. Les patients sous Trudexa peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants.

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

Administration simultanée d'anti-TNF α et d'anakinra

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.

Chirurgie

L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par Trudexa est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par Trudexa 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 Trudexa 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 Trudexa n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses.

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

Trudexa a été étudié à la fois chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de rhumatisme psoriasique prenant Trudexa en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque Trudexa était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration de Trudexa 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).

4.6 Grossesse et allaitement

Pour Trudexa, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

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

En raison de son effet inhibiteur sur le TNF α , l'adalimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. L'administration d'adalimumab n'est pas recommandée pendant la grossesse. Les femmes en mesure de procréer doivent être fortement conseillées d'utiliser une méthode de contraception appropriée et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration de Trudexa.

Utilisation au cours de l'allaitement

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

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

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

Aucune étude de l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8 Effets indésirables

Essais cliniques

Trudexa a été étudié chez 5293 patients dans des essais contrôlés et en ouvert d'une durée maximale de 60 mois. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne ou des patients souffrant de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante et de la maladie de Crohn. Les données du tableau 1 reposent sur les études contrôlées (I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM) (décris à la rubrique 5.1) portant sur 3271 patients ayant reçu Trudexa et 1809 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 I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM a été de 5,7% chez les patients traités par Trudexa et de 5,3% chez les patients du groupe contrôle.

Les effets indésirables cliniques et biologiques présentant une relation de causalité au minimum possible avec l'adalimumab pour les études I-IX, CLASSIC I, GAIN et CHARM sont présentés par système-organe et par fréquence (très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $1/100 \leq 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1000$ à $\leq 1/100$ et rare $< 1/1000$) dans le tableau 1 ci-dessous. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1
Effets indésirables observés dans les études cliniques

| Classe (système-organe) | Fréquence | Effets indésirables |
|--------------------------------|------------------|---|
| Infections et infestations | Fréquent | Infection des voies respiratoires basses (y compris pneumonie, bronchite), infections virales (y compris grippe, infections à herpès), candidose, infections bactériennes (y compris infections urinaires), infection des voies |

| | | |
|---|--------------|---|
| | Peu fréquent | respiratoires supérieures. |
| | Rare | Sepsis, infections opportunistes (y compris tuberculose, histoplasmosse), abcès, infection articulaire, infections des plaies, infection de la peau (y compris cellulite et impétigo), infections fongiques superficielles (y compris de la peau, des ongles et des pieds). |
| Tumeurs bénigne et maligne (comprenant les kystes et polypes) | Peu fréquent | Papillome cutané. |
| | Rare | Lymphome, tumeurs des organes solides (y compris du sein, de l'ovaire, du testicule), carcinome malpighien spino-cellulaire de la peau. |
| Troubles sanguins et du système lymphatique | Fréquent | Lymphopénie. |
| | Peu fréquent | Neutropénie (y compris agranulocytose), leucopénie, thrombocytopénie, anémie, lymphadénopathie, leucocytose. |
| | Rare | Pancytopenie, purpura thrombopénique idiopathique. |
| Troubles du système immunitaire | Peu fréquent | Lupus érythémateux disséminé, angiodème, hypersensibilité médicamenteuse, allergie saisonnière. |
| | Rare | Maladie sérique. |
| Troubles endocriniens | Rare | Troubles de la thyroïde (y compris goitre). |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Hypokaliémie, hyperlipidémie, troubles de l'appétit (y compris anorexie), hyperuricémie. |
| | Rare | Hypercalcémie. |
| Troubles psychiatriques | Peu fréquent | Troubles de l'humeur, anxiété (y compris nervosité et agitation). |
| Troubles du système nerveux | Fréquent | Sensations vertigineuses (y compris vertiges), céphalées, troubles neurologiques sensitifs (y compris paresthésies). |
| | Peu fréquent | Syncope, migraine, tremblements, troubles du sommeil. |
| | Rare | Sclérose en plaques. |
| Troubles oculaires | Fréquent | Infection, irritation ou inflammation oculaire. |
| | Peu fréquent | Troubles visuels, troubles oculaires sensitifs. |
| | Rare | Panophtalmie, iritis, glaucome. |
| Troubles de l'oreille et du conduit auditif | Peu fréquent | Acouphènes, gêne auriculaire (y compris douleur et gonflement). |
| | Rare | Perte auditive. |
| Troubles cardiaques | Peu fréquent | Arythmies, tachycardie, palpitations. |

| | | |
|--|---------------|---|
| | Rare | Arrêt cardiaque, insuffisance coronarienne, angor, épanchement péricardique. |
| Troubles vasculaires | Peu fréquent | Hypertension, Congestion, hématomes. |
| | Rare | Occlusion vasculaire, sténose aortique, thrombophlébite, anévrisme aortique. |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Fréquent | Toux, douleur nasopharyngée. |
| | Peu fréquent | Asthme, dyspnée, dysphonie, congestion nasale. |
| | Rare | Œdème pulmonaire, œdème pharyngé, épanchement pleural, pleurésie. |
| Troubles gastro-intestinaux | Fréquent | Diarrhée, douleur abdominale, stomatite et ulcération buccale, nausée. |
| | Peu fréquent | Saignements rectaux, gastrite, vomissements, dyspepsie, ballonnements, constipation. |
| | Rare | Sténose intestinale, colite, entérite, oesophagite. |
| Troubles hépatobiliaires | Fréquent | Augmentation des enzymes hépatiques. |
| | Rare | Nécrose hépatique, hépatite. |
| Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés | Fréquent | Rash, dermatite et eczéma, prurit, perte des cheveux. |
| | Peu fréquent | Urticaire, psoriasis, ecchymoses et contusions accrues, purpura. |
| | Rare | Erythème polymorphe, panniculite. |
| Troubles musculo-squelettiques du tissu conjonctif et des os | Fréquent | Douleur musculosquelettique. |
| | Rare | Rhabdomyolyse. |
| Troubles rénaux et urinaires | Peu fréquent | Hématurie, insuffisance rénale, symptômes vésicaux et urétraux. |
| | Rare | Protéinurie, douleur rénale. |
| Troubles des organes de reproduction et des seins | Peu fréquent | Troubles du cycle menstruel et saignements utérins. |
| Troubles généraux et conditions liées au site d'administration | Très fréquent | Réaction au site d'injection (douleurs, tuméfaction, rougeur ou démangeaisons). |
| | Fréquent | Pyrexie, fatigue (incluant asthénie et malaise). |
| | Peu fréquent | Douleur thoracique, œdème, syndrome grippal. |
| Examens | Peu fréquent | Augmentation de la créatine phosphokinase sérique, allongement du temps de céphaline activé partiel, présence d'auto-anticorps. |
| Blessures et empoisonnements | Peu fréquent | Blessure accidentelle, mauvaise cicatrisation. |

Réactions au point d'injection

Dans les douze essais contrôlés, 16% des patients traités par Trudexa ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 10% 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 douze essais contrôlés, la fréquence des infections a été de 1,49 par patient-année dans le groupe Trudexa et de 1,42 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en infections de l'appareil respiratoire supérieur, bronchite et infections urinaires. La plupart des patients ont continué Trudexa après la guérison de l'infection.

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

Dans les études contrôlées et en ouvert avec Trudexa des infections graves (y compris des infections à issue fatale, ce qui s'est produit rarement) ont été rapportées dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extra-pulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmose disséminée, pneumonie à pneumocystis carinii, 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

Pendant les périodes contrôlées de dix essais cliniques avec Trudexa d'une durée d'au moins 12 semaines (I-IX et CHARM) chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante et de la maladie de Crohn, un taux (intervalle de confiance 95%) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 5,7 (3,3-10,1) pour 1000 patients-années parmi les 2887 patients traités par Trudexa, a été observé contre un taux de 4,1 (1,5-10,9) pour 1000 patients-années parmi les 1570 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 5,7 mois pour les patients traités par Trudexa et de 5,5 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95%) de cancers de la peau non mélanomes était de 7,6 (4,7-12,4) pour 1000 patients-années pour les patients traités par Trudexa et de 2,0 (0,5-8,2) pour 1000 patients-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,4 (1,0-5,7) pour 1000 patients-années chez les patients traités par Trudexa et 0 pour 1000 patients-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance 95%). Le taux (intervalle de confiance 95%) de lymphomes était de 1,0 (0,2-3,8) pour 1000 patients-années chez les patients traités par Trudexa et 1,0 (0,1-7,3) pour 1000 patients-années chez les patients du groupe contrôle.

En joignant les périodes contrôlées de dix essais (I-IX et CHARM) et les essais d'extension en ouvert en cours avec une durée moyenne d'environ 2 ans incluant 4843 patients et plus de 13000 patients-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 13,6 p.1000 patients-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,0 pour 1000 patients-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,2 pour 1000 patients-années.

En post-marketing depuis janvier 2003, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers autres que lymphomes et cancers de la peau non-mélanomes est approximativement de 1,7 pour 1000 patients-années. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,4 pour 1000 patients-années (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 Trudexa et 8,1% des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3441 traités par Trudexa 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.

Augmentations des enzymes hépatiques

Essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde : dans les essais cliniques contrôlés dans la polyarthrite rhumatoïde (études I-IV), les élévations d'ALT étaient similaires chez les patients recevant l'adalimumab ou le placebo. Chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente (durée de la maladie inférieure à 3 ans) (étude V) les élévations d'ALT étaient plus fréquentes dans le bras de l'association (Trudexa/méthotrexate) que dans le bras méthotrexate en monothérapie ou le bras Trudexa en monothérapie.

Essais cliniques dans le rhumatisme psoriasique : les élévations d'ALT étaient plus fréquentes chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique (études VI-VII) en comparaison des patients des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde.

Dans toutes les études (I-VII) les patients ayant des ALT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et se sont réduites en continuant le traitement.

Essais cliniques dans la maladie de Crohn : dans les essais cliniques contrôlés, les élévations des ALT étaient similaires chez les patients recevant l'adalimumab ou le placebo.

Autres effets indésirables observés au cours de la surveillance post-marketing ou d'essais cliniques de Phase IV

Les autres effets indésirables dans le tableau 2 sont ceux notifiés au cours de la surveillance post-marketing ou des essais cliniques de phase IV.

Tableau 2

Effets indésirables lors de la surveillance post-marketing et des études cliniques de phase IV

| Classe système-organe | Evénement indésirable |
|---|---|
| Troubles hépato-biliaires | Réactivation d'hépatite B |
| Troubles du système nerveux | Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Pneumopathie interstitielle, y compris fibrose pulmonaire |
| Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés | Angéites cutanées |
| Troubles du système immunitaire | Réactions anaphylactiques |

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : IMMUNOSUPPRESSEURS SELECTIFS. Code ATC : L04AA17

Mécanisme d'action

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

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1 avec une IC_{50} de $1-2 \times 10^{-10} M$).

Effets pharmacodynamiques

Après traitement par Trudexa chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration de Trudexa 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 Trudexa 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 de la maladie de Crohn.

Essais cliniques

Polyarthrite rhumatoïde

Trudexa a fait l'objet d'études chez plus de 3000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. Certains patients ont été traités pendant 60 mois. L'efficacité et la tolérance de Trudexa dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont été évaluées dans cinq études randomisées, en double aveugle et bien contrôlées.

L'étude I 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 de Trudexa ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

L'étude II 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 de Trudexa 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 a évalué 619 patients atteints de polyarthrite modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus 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 12,5 à 25 mg 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 de Trudexa toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg de Trudexa toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Par la suite, les patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle Trudexa a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 60 mois.

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

L'étude V 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 Trudexa à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, Trudexa 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate sur les signes et symptômes et le taux de progression des dommages structuraux dans la polyarthrite rhumatoïde, pendant 104 semaines.

Le critère de jugement principal des études I, II et III et le critère de jugement secondaire de l'étude IV étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24^e ou la 26^e semaine. Le critère de jugement principal dans l'étude V était le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ACR 50 à la semaine 52. L'étude III et V 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 avait aussi comme critère de jugement principal les modifications de la qualité de vie.

Réponse ACR

Le pourcentage de patients sous Trudexa qui ont obtenu une réponse ACR 20, 50 ou 70 a été cohérent dans les essais I, II et III. Le tableau 3 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines.

**Tableau 3 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo
(pourcentage de patients)**

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

^a Etude I à 24 semaines, étude II à 26 semaines et étude III à 24 et 52 semaines

^b 40 mg Trudexa administré toutes les deux semaines

^c MTX = méthotrexate

**p < 0,01, Trudexa versus placebo

Dans les études I-IV, 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, ces améliorations se sont maintenues tout au long des 52 semaines. De plus, les taux de réponses ACR ont été maintenus chez la majorité des patients suivis dans la phase d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 104. Il y a eu 114 sur 207 patients qui ont poursuivi par 40 mg de Trudexa toutes les deux semaines pendant 60 mois. Parmi ces patients, 86, 72 et 41 ont eu respectivement une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 à 60 mois.

Dans l'étude IV, la réponse ACR 20 des patients traités par Trudexa 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, les réponses ACR 20 et 50 des patients traités par Trudexa ont été statistiquement significatives par rapport au placebo dès la première ou la deuxième semaine de traitement.

Dans l'étude V chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente, naïfs de méthotrexate, un traitement associant Trudexa et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et Trudexa seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 4).

**Tableau 4 : Réponses ACR dans l'étude V
(pourcentage de patients)**

| Réponse | MTX n = 257 | Trudexa n = 274 | Trudexa/MTX n = 268 | Valeur de p ^a | Valeur de p ^b | Valeur de p ^c |
|-------------|----------------|--------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ACR 20 | | | | | | |
| Semaine 52 | 62,6% | 54,4% | 72,8% | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| Semaine 104 | 56,0% | 49,3% | 69,4% | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 | | | | | | |
| Semaine 52 | 45,9% | 41,2% | 61,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |

| | | | | | | |
|-------------|-------|-------|-------|---------|---------|-------|
| Semaine 104 | 42,8% | 36,9% | 59,0% | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 | | | | | | |
| Semaine 52 | 27,2% | 25,9% | 45,5% | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| Semaine 104 | 28,4% | 28,1% | 46,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |

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

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

Réponse radiographique

Dans l'étude III, dans laquelle les patients traités par Trudexa 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 et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. Les patients traités par Trudexa associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate, à 6 et 12 mois (voir tableau 5). Les résultats de la phase d'extension en ouvert montrent que le ralentissement de la progression des dommages structuraux est maintenu sur 60 mois pour une partie des patients. Cent treize des 207 patients traités dès le début par 40 mg de Trudexa une semaine sur deux ont été évalués à 5 ans par radiographie. Parmi ces patients, 66 n'ont pas présenté de progression de dommage structuraux définie par une modification de zéro ou moins du score total de Sharp.

Tableau 5 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III

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

^a méthotrexate

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

^c d'après les analyses de rang

^d JSN Joint Space Narrowing

Dans l'étude V, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en terme de variation du score total de Sharp (voir tableau 6).

Tableau 6 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V

| | MTX n = 257 | Trudexa n = 274 | Trudexa/MTX | Valeur de p ^a | Valeur de p ^b | Valeur de p ^c |
|--|----------------|--------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|--|----------------|--------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|

| | (intervalle de confiance 95%) | (intervalle de confiance 95%) | n = 268 (intervalle de confiance 95%) | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------|--------|---------|
| Score total de Sharp | 5,7 (4,2-7,3) | 3,0 (1,7-4,3) | 1,3 (0,5-2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Score d'érosion | 3,7 (2,7-4,7) | 1,7 (1,0-2,4) | 0,8 (0,4-1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| Score de pincement articulaire (JSN) | 2,0 (1,2-2,8) | 1,3 (0,5-2,1) | 0,5 (0-1,0) | < 0,001 | 0,0037 | 0,151 |

- a. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association Trudexa/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney.
- b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Trudexa seul et par l'association Trudexa/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney
- c. valeur de p résulte de la monothérapie par Trudexa 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 Trudexa/méthotrexate (respectivement 63,8% et 61,2%) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4% et 33,5%, $p < 0,001$) et Trudexa en monothérapie (respectivement 50,7%, $p < 0,002$ et 44,5%, $p < 0,001$).

Qualité de vie et capacités fonctionnelles

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

Dans l'étude III, l'amélioration des capacités fonctionnelles était maintenue jusqu'à la semaine 260 (60 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, 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 Trudexa/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie de Trudexa à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104.

Rhumatisme psoriasique

Trudexa, 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, études VI et VII. Dans l'étude VI 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 VII d'une durée de 12 semaines, 100 patients qui présentaient une réponse inadéquate à un traitement de fond, ont été traités.

En raison du petit nombre de patients étudiés les preuves de l'efficacité de Trudexa, chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique à type de spondylarthrite ankylosante, sont insuffisantes (voir tableau 7).

Tableau 7 : Réponse ACR des études contrôlées contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)

| Réponse | Etude VI | | Etude VII | |
|------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | Placebo N=162 | Trudexa N=151 | Placebo N=49 | Trudexa 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 Trudexa et le placebo

* p < 0,05 pour toutes comparaisons entre Trudexa et le placebo

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

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

Chez les patients traités par Trudexa, il a été montré une amélioration des capacités fonctionnelles évaluées par le HAQ et la Short Form Health Survey (SF 36 par rapport aux valeurs de base jusqu'à la semaine 24).

Spondylarthrite ankylosante

Trudexa à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines, a été évalué dans deux études randomisées, en double-aveugle, contre placebo, d'une durée de 24 semaines chez 393 patients, atteints de spondylarthrite ankylosante active (la valeur moyenne initiale du score d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] était de 6,3 dans tous les groupes) qui n'avaient pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. Soixante-dix neuf (20,1%) patients étaient traités de manière concomitante par DMARD's et 37 (9,4%) patients par des glucocorticoïdes. La période en aveugle a été suivie d'une période en ouvert pendant laquelle les patients recevaient 40 mg de Trudexa 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 prématûrement 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 (VIII) comprenant 315 patients, les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de spondylarthrite ankylosante avec Trudexa comparé au placebo. La première réponse significative a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue pendant 24 semaines (tableau 8).

**Tableau 8 – Réponses d'efficacité de l'étude SA contrôlée contre placebo – Etude VIII
Réduction des signes et symptômes**

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

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

^a ASsessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Les patients traités par Trudexa 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 moins importante, randomisée, double-aveugle, contre placebo (IX) de 82 patients adultes atteints d'une spondylarthrite ankylosante active.

Maladie de Crohn

La tolérance et l'efficacité de Trudexa ont été évaluées chez plus de 1400 patients ayant une maladie de Crohn modérément à sévèrement active (indice d'activité de la maladie de Crohn [Crohn's Disease Activity Index (CDAI)] ≥ 220 et ≤ 450) dans des études randomisées, en double-aveugle, *versus* placebo. 478 des patients inclus (32%) ont été définis comme ayant une maladie sévère (indice CDAI > 300 et traitement concomitant par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs) correspondant à la population définie dans l'indication (voir rubrique 4.1). Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 79 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

L'induction d'une rémission clinique (définie comme un indice CDAI < 150) a été évaluée dans deux études, CLASSIC I et GAIN. Dans l'étude CLASSIC I, 299 patients non précédemment traités par un antagoniste du TNF (naïfs d'anti-TNF) ont été randomisés vers l'un des quatre groupes de traitement de l'étude ; placebo aux semaines 0 et 2, 160 mg de Trudexa 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 GAIN, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg de Trudexa 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 CHARM. Dans l'étude CHARM, 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 vers l'administration d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines, de

40 mg toutes les semaines ou du placebo pour une durée totale d'étude de 56 semaines. Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI ≥ 70) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément de ceux n'ayant pas présenté de réponse clinique à la semaine 4. La diminution progressive des corticoïdes était autorisée après la semaine 8.

Les taux d'induction d'une rémission et de réponse enregistrés dans les études CLASSIC I et GAIN sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Induction d'une rémission clinique et d'une réponse (pourcentage de patients)

| | CLASSIC I : patients naïfs d'infliximab | | | GAIN : patients précédemment traités par l'infliximab | |
|---------------------------|---|-------------------------------|--------------------------------|---|---------------------------------|
| | Placebo N = 74 | Trudexa 80/40 mg N = 75 | Trudexa 160/80 mg N = 76 | Placebo N = 166 | Trudexa 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 Trudexa *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 CHARM, à la semaine 4, 58% (499/854) des patients présentaient une réponse clinique 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 10. Les résultats de rémission clinique sont restés relativement constants, indépendamment de l'exposition antérieure éventuelle à un antagoniste du TNF.

**Tableau 10 : Maintien de la rémission clinique et de la réponse
(pourcentage de patients)**

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

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

** $p < 0,02$ pour Trudexa *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43% des patients recevant un traitement d'entretien par Trudexa ont présenté une réponse 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'a pas généré significativement plus de réponses (voir rubrique 4.2).

Qualité de vie

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

Immunogénicité

La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et les effets indésirables.

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

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

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

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 7 des 269 patients (2,6%) traités par l'adalimumab.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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. Trudexa n'a pas été étudié chez l'enfant ni chez l'insuffisant hépatique ou rénal.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Une étude de toxicité portant sur le développement embryo-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomologus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de foeto-toxicité de l'adalimumab. Aucune étude du pouvoir carcinogène et aucune évaluation standard sur la fertilité et la toxicité post-natale n'ont été effectuées avec l'adalimumab en raison du

manque de modèles appropriés pour un anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium
Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Trudexa 40 mg solution injectable en stylo pré-rempli unidose destiné à l'utilisation par le patient.

Boîtes de :

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Abbott Laboratories Ltd.

Queenborough

Kent ME11 5EL

Royaume-Uni

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

EU/1/03/257/007
EU/1/03/257/008
EU/1/03/257/009
EU/1/03/257/010

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

1 septembre 2003

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

(MM/AAAA)

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE
L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S)
DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. FABRICANTS DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

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

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
USA

et

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

Sans objet.

- AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire d'AMM s'engage à effectuer les études et les activités de pharmacovigilance complémentaires détaillées dans le plan de pharmacovigilance.

Un plan actualisé de gestion des risques devra être fourni conformément à la ligne directrice du CHMP sur les systèmes de gestion des risques pour les médicaments à usage humain.

Le titulaire de cette autorisation de mise sur le marché devra :

1. Soumettre des rapports périodiques de pharmacovigilance tous les 6 mois.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTERIEUR.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg solution injectable.
Adalimumab.

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

40 mg d'adalimumab dans un flacon de 0,8 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon contenant 40 mg d'adalimumab.
1 seringue pour injection stérile avec aiguille fixe.
2 tampons d'alcool.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Garder le flacon dans l'emballage extérieur.
Ne pas congeler.

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**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

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

EU/1/03/257/001

13. NUMÉRO DU LOT

LOT :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

CONTRE-ETIQUETTE.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg, solution injectable.
Adalimumab

A conserver au réfrigérateur.

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

Abbott Laboratories Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}.

4. NUMÉRO DE LOT

LOT :

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE DU FLACON.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg, solution injectable.
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}.

4. NUMÉRO DE LOT

LOT :

5. CONTENU EN POIDS VOLUME OU UNITÉ

40 mg/0,8 ml.

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg solution injectable en seringue préremplie.
Adalimumab.

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

40 mg d'adalimumab dans une seringue préremplie de 0,8 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie contenant 40 mg d'adalimumab.
1 tampon d'alcool.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Garder la seringue dans l'emballage extérieur.

Ne pas congeler.

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**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

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

EU/1/03/257/002

13. NUMÉRO DU LOT

LOT :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trudexa 40 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg solution injectable en seringue préremplie.
Adalimumab.

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

40 mg d'adalimumab dans une seringue préremplie de 0,8 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 seringues préremplies contenant chacune 40 mg d'adalimumab.
2 tampons d'alcool.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Garder les seringues dans l'emballage extérieur.

Ne pas congeler.

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**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

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

EU/1/03/257/003

13. NUMÉRO DU LOT

LOT :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trudexa 40 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg solution injectable en seringue préremplie.
Adalimumab.

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

40 mg d'adalimumab dans une seringue préremplie de 0,8 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 seringues préremplies contenant chacune 40 mg d'adalimumab.
4 tampons d'alcool.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Garder les seringues dans l'emballage extérieur.

Ne pas congeler.

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**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

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

EU/1/03/257/004

13. NUMÉRO DU LOT

LOT :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trudexa 40 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg solution injectable en seringue préremplie.
Adalimumab.

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

40 mg d'adalimumab dans une seringue préremplie de 0,8 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

6 seringues préremplies contenant chacune 40 mg d'adalimumab.
6 tampons d'alcool.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Garder les seringues dans l'emballage extérieur.

Ne pas congeler.

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**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

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

EU/1/03/257/005

13. NUMÉRO DU LOT

LOT :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

CONTRE-ETIQUETTE.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40mg, solution injectable en seringue préremplie.
Adalimumab.

A conserver au réfrigérateur.

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

Abbott Laboratories Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}.

4. NUMÉRO DE LOT

LOT :

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTES DES SERINGUES.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg, solution injectable.
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}.

4. NUMÉRO DE LOT

LOT :

5. CONTENU EN POIDS VOLUME OU UNITÉ

40 mg/0,8 ml.

6. AUTRES

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

EMBALLAGE EXTERIEUR.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie contenant 40 mg d'adalimumab.
1 tampon d'alcool.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Garder la seringue dans l'emballage extérieur.

Ne pas congeler.

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**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

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

EU/1/03/257/006

13. NUMÉRO DU LOT

LOT :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

CONTRE-ETIQUETTE.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

A conserver au réfrigérateur.

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

Abbott Laboratories Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}.

4. NUMÉRO DE LOT

LOT :

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE DE LA SERINGUE.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg, solution injectable.
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}.

4. NUMÉRO DE LOT

LOT :

5. CONTENU EN POIDS VOLUME OU UNITÉ

40 mg/0,8 ml.

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg solution injectable en stylo prérempli.
Adalimumab.

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 stylo prérempli contenant 40 mg d'adalimumab.
1 tampon d'alcool

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Garder le stylo prérempli dans l'emballage extérieur.
Ne pas congeler.

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**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trudexa 40 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg solution injectable en stylo prérempli.
Adalimumab.

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 stylos préremplis contenant 40 mg d'adalimumab.
2 tampons d'alcool.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Garder le stylo prérempli dans l'emballage extérieur.
Ne pas congeler.

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**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trudexa 40 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTERIEUR.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg solution injectable en stylo prérempli.
Adalimumab.

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 stylos préremplis contenant 40 mg d'adalimumab.
4 tampons d'alcool.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Garder le stylo prérempli dans l'emballage extérieur.
Ne pas congeler.

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**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trudexa 40 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTERIEUR.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg solution injectable en stylo prérempli.
Adalimumab.

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

6 stylos préremplis contenant 40 mg d'adalimumab.
6 tampons d'alcool.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Garder le stylo prérempli dans l'emballage extérieur.
Ne pas congeler.

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**

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

ETIQUETAGE DE LA PLAQUETTE.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli.
Adalimumab

A conserver au réfrigérateur.

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

Abbott Laboratories Ltd.

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP {MM/AAAA}.

4. NUMÉRO DE LOT

LOT :

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUDEXA 40 mg, solution injectable.
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}.

4. NUMÉRO DE LOT

LOT :

5. CONTENU EN POIDS VOLUME OU UNITÉ

40 mg/0,8 ml.

6. AUTRES

TEXTE DES STICKERS (inclus dans la boîte)

TRUDEXA

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

Ce médicament n'est plus autorisé

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT (à part du conditionnement ou faisant partie intégrante de la notice)

| <u>Carte de surveillance Trudexa du patient</u> | <u>Insuffisance cardiaque</u> |
|---|--|
| <p>Cette carte de surveillance contient des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître avant votre mise sous traitement par Trudexa et pendant votre traitement.</p> <ul style="list-style-type: none">• Montrez cette carte à tout médecin intervenant dans votre traitement. | <p><i>Avant le début du traitement par Trudexa :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Si vous présentez une insuffisance cardiaque modérée à sévère vous ne devez pas être traité par Trudexa. |
| <p>Infections</p> <p>Trudexa augmente le risque d'infection. Ces infections peuvent se développer plus rapidement et être aggravées sous Trudexa. La tuberculose en fait partie.</p> <p><i>Avant le début du traitement par Trudexa :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Si vous présentez une infection sévère, vous ne devez pas être traité par Trudexa• Vous devez effectuer un test de dépistage de la tuberculose avant votre mise sous traitement par Trudexa. Il est très important de prévenir votre médecin si vous avez déjà présenté une tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec une personne ayant déjà présenté une tuberculose. Merci de reporter les dates des derniers dépistages de la tuberculose ci-dessous : | <p><i>Pendant le traitement par Trudexa :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Si vous présentez des symptômes d'insuffisance cardiaque (souffle court ou gonflement des pieds), consultez immédiatement un médecin. |
| <p>Intradermo-réaction : _____</p> <p>Radiographie pulmonaire : _____</p> <p><i>Pendant le traitement par Trudexa :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Si vous présentez des symptômes évoquant une infection tels que une fièvre, une toux persistante, une perte de poids, ou une grande fatigue, consultez immédiatement un médecin. | <p>Dates de traitement de Trudexa</p> <p>Première injection : _____</p> <p>Injections suivantes : _____ _____ _____</p> <p>Reportez-vous à la notice de Trudexa pour de plus amples informations.</p> <p>Assurez-vous d'avoir la liste de l'ensemble des autres médicaments que vous prenez, lors de chaque visite auprès d'un professionnel de santé.</p> <p>Nom du patient : _____</p> <p>Nom du médecin : _____</p> <p>Téléphone du médecin : _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Gardez cette carte sur vous pendant les 5 mois qui suivent la dernière administration de Trudexa car des effets indésirables peuvent survenir longtemps après la dernière administration de Trudexa. |

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

Trudexa 40 mg, solution injectable en flacon
Adalimumab

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous donnera aussi une carte de surveillance qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Trudexa et pendant le traitement. Conserver cette carte avec la notice.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit, ne le donnez pas à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques aux vôtres, car cela pourrait lui être nocif.
- Si un des effets indésirables s'aggrave, ou si vous observez un effet indésirable non cité dans cette notice, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Trudexa et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Avant de prendre Trudexa
3. Comment utiliser Trudexa
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Trudexa
6. Autres informations

1. QU'EST-CE QUE TRUDEXA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?

Trudexa est destiné au traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. C'est un médicament qui diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

Le principe actif, adalimumab, est un anticorps monoclonal humain produit par culture cellulaire. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines uniques. L'adalimumab se lie à une protéine spécifique (facteur de nécrose tumorale ou TNF α) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, on pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Trudexa pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

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

Il a été montré que Trudexa ralentit les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

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

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une inflammation des articulations associée au psoriasis.

Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Trudexa afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif. 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 Trudexa afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

2. AVANT DE PRENDRE TRUDEXA

Ne prenez pas Trudexa :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'adalimumab ou à tout autre composant de Trudexa.
- Si vous avez une infection grave, y compris une tuberculose active, voir "précautions particulières d'emploi avec Trudexa". Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou grave. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes cardiaques sévères. (voir "Précautions particulières d'emploi avec Trudexa").

Précautions particulières d'emploi avec Trudexa :

- Si vous présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections de Trudexa et contactez votre médecin immédiatement.
- Le capuchon de la seringue contient du caoutchouc naturel (latex). Cela peut provoquer des réactions allergiques graves chez les patients sensibles au latex. Il est conseillé aux patients qui ont une sensibilité connue au latex d'éviter de toucher la protection intérieure.
- 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 Trudexa. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Trudexa y compris des infections graves, tuberculose, infections opportunistes, sepsis ce qui peut dans de rares cas être extrêmement grave. 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.
- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Trudexa, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter le traitement. Ceci comprend un interrogatoire approfondi, une radio des poumons et un test tuberculinique. La réalisation de ces tests devra être enregistrée 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. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

- Avertissez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.
- Avertissez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Trudexa peut entraîner une réactivation du VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Trudexa.
- Si vous avez une sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous devez recevoir Trudexa.
- Certains vaccins, ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Trudexa. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination.
- Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Trudexa, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds) vous devez contacter immédiatement votre médecin.
- Chez certains patients l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, vous avez des contusions ou saignez très facilement, si vous présentez une pâleur, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.
- Il y a eu de très rares cas de certaines sortes de cancers chez des patients traités par Trudexa ou par d'autres anti-TNF. Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne d'avoir un cancer touchant le système lymphatique appelé lymphome. Si vous prenez Trudexa ce risque peut augmenter. De plus, de très rares cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant Trudexa.
- Des cancers autres que des lymphomes, ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF. Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF est adapté pour vous.

Utilisation d'autres médicaments

Trudexa 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 de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Veuillez dire à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même ceux qui n'ont pas été prescrits.

Vous ne devriez pas prendre Trudexa en association avec des médicaments contenant le principe actif, anakinra. Si vous posez des questions, consultez votre médecin.

Aliments et boissons

Puisque Trudexa est administré en sous-cutané, il n'y a pas d'effets des aliments et des boissons.

Grossesse et allaitement

Les effets de l'adalimumab chez la femme enceinte ne sont pas connus, aussi l'utilisation de Trudexa chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Vous devez éviter toute grossesse et une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par Trudexa et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement.

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

Si vous allaitez, vous devriez arrêter l'allaitement pendant le traitement par Trudexa et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Trudexa n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Trudexa

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire essentiellement sans sodium.

3. COMMENT UTILISER TRUDEXA

Il faut toujours prendre Trudexa exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien, si vous avez un doute.

Trudexa est injecté sous la peau (voie sous-cutanée). La dose usuelle pour les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique ou une spondylarthrite ankylosante est de 40 mg d'adalimumab, une semaine sur deux en dose unique. Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est de 80 mg à la semaine 0 suivi de 40 mg une semaine sur deux à partir de la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose de 160 mg à la semaine 0 (sous forme de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours de suite), 80 mg (2 injections) à la semaine 2, puis 40 mg (1 injection) une semaine sur deux. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra augmenter la dose à 40 mg par semaine. Vous devez continuer le traitement par Trudexa pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Trudexa. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Trudexa peut être donné seul. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Trudexa, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.

Instructions pour la préparation et l'injection de Trudexa

Les instructions suivantes expliquent comment injecter Trudexa. Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin vous indiquera comment effectuer vous-même l'injection. Ne faites pas l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection de Trudexa. Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, membre de votre famille ou ami.

Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue ou dans le même flacon.

1) Préparation

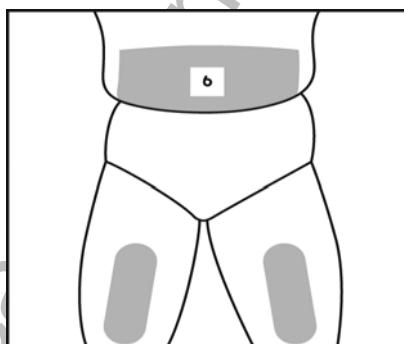
- Lavez vos mains soigneusement
- Posez le matériel suivant sur une surface propre :
 - un flacon de Trudexa pour l'injection
 - une seringue à aiguille fixe
 - 2 tampons d'alcool



- Vérifiez la date de péremption sur le flacon. Ne pas utiliser après la date indiquée.

2) Choix et préparation du site d'injection

- Choisissez un endroit sur votre cuisse ou sur votre abdomen



- Chaque nouvelle injection doit être effectuée à au moins 3 cm du site de la dernière injection.
 - Ne pas injecter à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée. Cela pourrait signifier la présence d'une infection.
 - Nettoyer l'endroit de l'injection avec le tampon d'alcool présent dans la boîte, par un mouvement circulaire.
 - Ne touchez plus cet endroit avant l'injection.

3) Injection de Trudexa

Préparation de la dose de Trudexa à injecter

- Ne secouez PAS le flacon
- Enlevez la capsule en plastique du flacon de Trudexa. N'enlevez PAS le bouchon gris ni la bague en aluminium autour du col du flacon
- Utilisez un autre tampon d'alcool pour nettoyer le bouchon gris du flacon. Ne touchez plus le bouchon après, avec les mains

- Enlevez le capuchon de l'aiguille en faisant attention à ne pas toucher l'aiguille, ni à ce qu'elle touche quelque surface que ce soit
- Assurez-vous que le piston est complètement inséré dans la seringue. En tenant le flacon droit sur une surface plane, telle qu'une table, introduisez l'aiguille directement à travers le cercle au milieu du bouchon gris. Si l'aiguille est bien introduite verticalement, vous devez sentir une légère résistance et puis un « pop » lorsque l'aiguille s'enfonce dans le centre du bouchon. Vérifiez la position de la pointe de l'aiguille à l'intérieur du bouchon. Si l'aiguille n'est pas bien centrée dans le bouchon, vous sentirez une résistance permanente lorsqu'elle s'enfonce dans le bouchon et pas de « pop ». L'aiguille peut alors entrer en étant inclinée et se courber, se casser ou empêcher un prélèvement correct du produit dans le flacon. Si cela se produit, n'utilisez pas la seringue ni le flacon.
- L'aiguille étant toujours dans le flacon, mettre le flacon à l'envers et le tenir à hauteur des yeux. Tirez doucement le piston pour aspirer la solution dans la seringue.
- L'aiguille toujours insérée dans le flacon, vérifiez l'absence de bulles d'air. Tapotez la seringue pour faire remonter les bulles vers le haut de la seringue près de l'aiguille. Poussez doucement le piston pour chasser les bulles de la seringue vers le flacon. En faisant cela, si vous renvoyez, par accident, de la solution dans le flacon, tirez doucement sur le piston pour re-aspirer tout le contenu du flacon dans la seringue.
- Retirez complètement l'aiguille du flacon. De nouveau, NE touchez PAS l'aiguille et ne la mettez pas en contact avec quelque surface que ce soit.

Injection de Trudexa

- Avec une main, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli en tirant vers le haut
- Avec l'autre main, tenez la seringue à 45° par rapport à la peau (la rainure étant orientée vers le haut)



- D'un mouvement rapide, poussez toute l'aiguille dans la peau
- Relâchez la peau
- Poussez le piston pour injecter la solution – cela peut prendre 2 à 5 secondes pour vider la seringue
- Quand la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau, en respectant le même angle d'inclinaison qu'au moment de l'introduction
- Comprimez le site d'injection pendant 10 secondes à l'aide du pouce ou d'une compresse. Un léger saignement peut apparaître. Ne pas frotter le site d'injection. Utilisez un pansement adhésif si vous le désirez.

4) Elimination du matériel

- Les seringues de Trudexa ne doivent **JAMAIS** être réutilisées. Ne **JAMAIS** recapuchonner une aiguille.

- Après injection de Trudexa, jetez immédiatement la seringue utilisée dans un récipient spécial comme indiqué par votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Tenir ce récipient hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous avez injecté plus de Trudexa que vous n'auriez dû :

Si vous avez injecté, accidentellement, Trudexa plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin et dites lui que vous en avez pris plus. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez de prendre Trudexa :

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devrez vous injecter Trudexa dès que vous vous en souviendrez. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

Si vous posez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

4. EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tout médicament, Trudexa peut entraîner des effets indésirables, mais tout le monde ne les a pas. La plupart sont légers ou peu importants. Cependant certains peuvent être sérieux et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir au moins encore 5 mois après le dernier traitement.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants :

- Une éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques
- Un gonflement de la face, des mains, des pieds
- Une gêne respiratoire, gêne en avalant
- Essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds
- Signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- Des signes d'infection tels que fièvre, malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant
- Une sensation de faiblesse ou de fatigue
- Une toux
- Des fourmillements
- Un engourdissement
- Une vision double
- Une faiblesse des bras ou des jambes.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec Trudexa :

Très fréquent ($\geq 1/10$ patients) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$ patients) :

- infections des voies respiratoires basses (telles que bronchite, pneumonie) ;
- infections des voies respiratoires supérieures (y compris rhume, nez qui coule, sinusite) ;
- infections urinaires, boutons de fièvre, zona ;

- sensations vertigineuses y compris vertiges, maux de tête ;
- inflammation oculaire ;
- toux, mal de gorge ;
- nausées, diarrhée, douleur abdominale, ulcération buccale ;
- élévation des enzymes hépatiques ;
- rash, démangeaisons, chute des cheveux ;
- fatigue ;
- fièvre.

Peu fréquent ($\geq 1 / 1000$ et $< 1 / 100$ patients) :

- infections graves (telles que sepsis [empoisonnement du sang]), infection articulaire, mycoses ;
- verrue cutanée ;
- anémie, diminution des globules blancs ;
- réactions allergiques ;
- élévation des lipides, troubles de l'appétit ;
- anxiété, dépression, somnolence, sommeil difficile ;
- troubles nerveux (tels que sclérose en plaques, et inflammation du nerf optique), perturbation du goût ;
- troubles de la vision ;
- gêne auriculaire ;
- sensation de battements cardiaques accélérés, hypertension ;
- asthme, souffle court ;
- symptômes abdominaux (tels que vomissements, indigestion, constipation), saignements rectaux ;
- troubles cutanés (tels que psoriasis, eczéma ou infections), éruption avec démangeaisons, cicatrisation retardée ;
- faiblesse musculaire ;
- perturbations urinaires (tels que sang dans les urines, augmentation de la fréquence urinaire) ;
- augmentation du flux menstruel ;
- symptôme grippal, douleur thoracique, gonflement des pieds.

Rare ($< 1 / 1000$)

- glaucome
- cancer de la peau
- troubles de la thyroïde
- protéines dans les urines

Autres effets indésirables ayant été observés chez des patients prenant Trudexa :

tuberculose et autres infections opportunistes (infections survenant lorsque la résistance aux maladies est diminuée) ;
maladie pulmonaire.

Si un effet secondaire s'aggrave, ou si vous constatez un effet indésirable non listé dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER TRUDEXA

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

Ne pas utiliser le flacon de Trudexa après la date de péremption indiquée sur l'étiquette/la plaquette thermoformée/la boîte après EXP : La date de péremption se réfère au dernier jour du mois indiqué.

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C). Garder le flacon dans l'emballage extérieur. Ne pas congeler.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Trudexa 40 mg, solution injectable en flacon se présente en solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

Que contient Trudexa

La substance active est l'adalimumab.

Les autres composants sont : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparation injectables.

Qu'est-ce que Trudexa en flacon et contenu de l'emballage extérieur

Le flacon de Trudexa est un flacon de verre contenant une solution d'adalimumab. Chaque boîte contient un flacon avec une seringue stérile vide et 2 tampons d'alcool.

Trudexa est aussi disponible en seringue préremplie ou en stylo prérempli.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

Fabricant

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Germany

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

België/Belgique/Belgien
Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg
Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България
Т.П. Абог Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország
Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika
Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.

Tel: + 420 267 292 111

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riaa
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)A.B.E.E.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Αλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Tel: + 356 22983201

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, n° 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Espo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/AAAA

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

**Trudexa 40 mg, solution injectable en seringue préremplie
Adalimumab**

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous donnera aussi une carte de surveillance qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Trudexa et pendant le traitement. Conserver cette carte avec la notice.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit, ne le donnez pas à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques aux vôtres, car cela pourrait lui être nocif.
- Si un des effets indésirables s'aggrave, ou si vous observez un effet indésirable non cité dans cette notice, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Trudexa et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Avant de prendre Trudexa
3. Comment utiliser Trudexa
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Trudexa
6. Autres informations

1. QU'EST-CE QUE TRUDEXA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?

Trudexa est destiné au traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. C'est un médicament qui diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

Le principe actif, adalimumab, est un anticorps monoclonal humain produit par culture cellulaire. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines uniques. L'adalimumab se lie à une protéine spécifique (facteur de nécrose tumorale ou TNF α) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, on pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Trudexa pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

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

Il a été montré que Trudexa ralentit les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

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

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une inflammation des articulations associée au psoriasis.

Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Trudexa afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif. 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 Trudexa afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

2. AVANT DE PRENDRE TRUDEXA

Ne prenez pas Trudexa :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'adalimumab ou à tout autre composant de Trudexa.
- Si vous avez une infection grave, y compris une tuberculose active, voir « précautions particulières d'emploi avec Trudexa». Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou grave. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes cardiaques sévères. (voir "Précautions particulières d'emploi avec Trudexa")

Précautions particulières d'emploi avec Trudexa :

- Si vous présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections de Trudexa et contactez votre médecin immédiatement.
- Le capuchon de la seringue contient du caoutchouc naturel (latex). Cela peut provoquer des réactions allergiques graves chez les patients sensibles au latex. Il est conseillé aux patients qui ont une sensibilité connue au latex d'éviter de toucher la protection intérieure.
- 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 Trudexa. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Trudexa y compris des infections graves, tuberculose, infections opportunistes, sepsis ce qui peut dans de rares cas être extrêmement grave. 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.
- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Trudexa, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter le traitement. Ceci comprend un interrogatoire approfondi, une radio des poumons et un test tuberculinique. La réalisation de ces tests devra être enregistrée 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. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, légère fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

- Avertissez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.
- Avertissez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Trudexa peut entraîner une réactivation du VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Trudexa.
- Si vous avez une sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous devez recevoir Trudexa.
- Certains vaccins, ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Trudexa. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination.
- Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Trudexa, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informez votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds) vous devez contacter immédiatement votre médecin.
- Chez certains patients l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, vous avez des contusions ou saignez très facilement, si vous présentez une pâleur, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.
- Il y a eu de très rares cas de certaines sortes de cancers chez des patients traités par Trudexa ou par d'autres anti-TNF. Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne d'avoir un cancer touchant le système lymphatique appelé lymphome. Si vous prenez Trudexa ce risque peut augmenter. De plus, de très rares cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant Trudexa.
- Des cancers autres que des lymphomes, ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF. Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF est adapté pour vous.

Utilisation d'autres médicaments

Trudexa 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 de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Veuillez dire à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même ceux qui n'ont pas été prescrits.

Vous ne devriez pas prendre Trudexa en association avec des médicaments contenant le principe actif, anakinra. Si vous posez des questions, consultez votre médecin.

Aliments et boissons

Puisque Trudexa est administré en sous-cutané, il n'y a pas d'effets des aliments et des boissons.

Grossesse et allaitement

Les effets de l'adalimumab chez la femme enceinte ne sont pas connus, aussi l'utilisation de Trudexa chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Vous devez éviter toute grossesse et une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par Trudexa et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement.

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

Si vous allaitez, vous devriez arrêter l'allaitement pendant le traitement par Trudexa et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Trudexa n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Trudexa

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire essentiellement sans sodium.

3. COMMENT UTILISER TRUDEXA

Il faut toujours prendre Trudexa exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien, si vous avez un doute.

Trudexa est injecté sous la peau (voie sous-cutanée). La dose usuelle pour les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique ou une spondylarthrite ankylosante est de 40 mg d'adalimumab, une semaine sur deux en dose unique. Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est de 80 mg à la semaine 0 suivi de 40 mg une semaine sur deux à partir de la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose de 160 mg à la semaine 0 (sous forme de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours de suite), 80 mg (2 injections) à la semaine 2, puis 40 mg (1 injection) une semaine sur deux. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra augmenter la dose à 40 mg par semaine. Vous devez continuer le traitement par Trudexa pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Trudexa. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Trudexa peut être donné seul. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Trudexa, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.

Instructions pour la préparation et l'injection de Trudexa

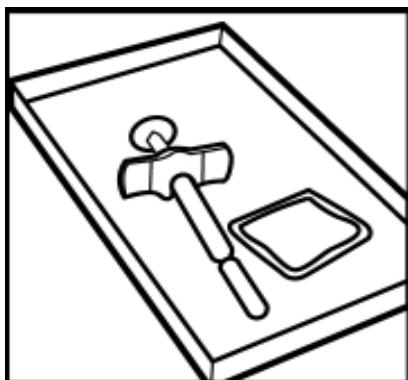
Les instructions suivantes expliquent comment injecter Trudexa.

Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin vous indiquera comment effectuer vous-même l'injection. Ne faites pas l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection de Trudexa. Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, membre de votre famille ou ami.

Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue ou dans le même flacon.

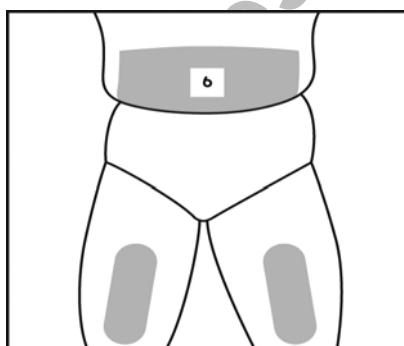
1) Préparation

- Lavez vos mains soigneusement
- Posez le matériel suivant sur une surface propre :
 - une seringue préremplie de Trudexa pour l'injection
 - un tampon d'alcool



- Vérifiez la date de péremption sur la seringue. Ne pas utiliser après la date indiquée.

2) Choix et préparation du site d'injection



- Choisissez un endroit sur votre cuisse et sur votre abdomen
- Chaque nouvelle injection doit être effectuée à au moins 3 cm du site de la dernière injection.
 - Ne pas injecter à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée. Cela pourrait signifier la présence d'une infection.
 - Nettoyer l'endroit de l'injection avec le tampon d'alcool présent dans la boîte, par un mouvement circulaire.
 - Ne touchez plus cet endroit avant l'injection.

3) Injection de Trudexa

- Ne secouez PAS la seringue
- Enlevez le capuchon de l'aiguille en prenant bien soin de ne pas toucher l'aiguille ou de la mettre au contact d'une surface étrangère
- Avec une main, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli en tirant vers le haut



- Avec l'autre main, tenez la seringue à 45° par rapport à la peau (la rainure étant orientée vers le haut)
- D'un mouvement rapide, poussez toute l'aiguille dans la peau
- Relâchez la peau
- Poussez le piston pour injecter la solution – cela peut prendre 2 à 5 secondes pour vider la seringue
- Quand la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau, en respectant le même angle d'inclinaison qu'au moment de l'introduction
- Comprimez le site d'injection pendant 10 secondes à l'aide du pouce ou d'une compresse. Un léger saignement peut apparaître. Ne pas frotter le site d'injection. Utilisez un pansement adhésif si vous le désirez.

4) Elimination du matériel

- Les seringues de Trudexa ne doivent **JAMAIS** être réutilisées. Ne **JAMAIS** recapuchonner une aiguille.
- Après injection de Trudexa, jeter immédiatement la seringue utilisée dans un récipient spécial comme indiqué par votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Tenir ce récipient hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous avez injecté plus de Trudexa que vous n'auriez dû :

Si vous avez injecté, accidentellement, Trudexa plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin et dites lui que vous en avez pris plus. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez de prendre Trudexa :

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devrez vous injecter Trudexa dès que vous vous en souviendrez. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

Si vous posez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

4. EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tout médicament, Trudexa peut entraîner des effets indésirables, mais tout le monde ne les a pas. La plupart sont légers ou peu importants. Cependant certains peuvent être sérieux et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir au moins encore 5 mois après le dernier traitement.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants :

- Une éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques
- Un gonflement de la face, des mains, des pieds
- Une gêne respiratoire, gêne en avalant
- Essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds
- Signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- Des signes d'infection tels que fièvre, malaise, plaies ou problèmes dentaires, brûlures en urinant
- Une sensation de faiblesse ou de fatigue
- Une toux
- Des fourmillements
- Un engourdissement
- Une vision double
- Une faiblesse des bras ou des jambes.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec Trudexa :

Très fréquent ($\geq 1/10$ patients) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$ patients) :

- infections des voies respiratoires basses (telles que bronchite, pneumonie) ;
- infections des voies respiratoires supérieures (y compris rhume, nez qui coule, sinusite) ;
- infections urinaires, boutons de fièvre, zona, ;
- sensations vertigineuses y compris vertiges, maux de tête ;
- inflammation oculaire ;
- toux, mal de gorge ;
- nausées, diarrhée, douleur abdominale, ulcération buccale ;
- élévation des enzymes hépatiques ;
- rash, démangeaisons, chute des cheveux ;
- fatiguel ;
- fièvre.

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$ patients) :

- infections graves (telles que sepsis [empoisonnement du sang]), infection articulaire, mycoses;
- verrue cutanée ;
- anémie, diminution des globules blancs ;
- réactions allergiques ;
- élévation des lipides, troubles de l'appétit ;
- anxiété, dépression, somnolence, sommeil difficile ;
- troubles nerveux (tels que sclérose en plaques, et inflammation du nerf optique), perturbation du goût ;
- troubles de la vision ;
- gêne auriculaire ;
- sensation de battements cardiaques accélérés, hypertension ;
- asthme, souffle court ;
- symptômes abdominaux (tels que vomissements, indigestion, constipation), saignements rectaux ;
- troubles cutanés (tels que psoriasis, eczéma ou infections), éruption avec démangeaisons, cicatrisation retardée ;

- faiblesse musculaire ;
 - perturbations urinaires (tels que sang dans les urines, augmentation de la fréquence urinaire) ;
 - augmentation du flux menstruel ;
- symptôme grippal, douleur thoracique, gonflement des pieds,
- Rare (< 1/1000)
 - glaucome
 - cancer de la peau
 - troubles de la thyroïde
 - protéines dans les urines

Autres effets indésirables ayant été observés chez des patients prenant Trudexa : tuberculose et autres infections opportunistes (infections survenant lorsque la résistance aux maladies est diminuée) ; maladie pulmonaire.

Si un effet secondaire s'aggrave, ou si vous constatez un effet indésirable non listé dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER TRUDEXA

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

Ne pas utiliser la seringue préremplie de Trudexa après la date de péremption indiquée sur l'étiquette/la plaquette thermoformée/la boîte après EXP :. La date de péremption se réfère au dernier jour du mois indiqué.

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C). Garder les seringues préremplies dans leur emballage extérieur. Ne pas congeler.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Trudexa 40 mg, solution injectable en seringue préremplie se présente en solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

Que contient Trudexa

La substance active est l'adalimumab.

Les autres composants sont : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparation injectables.

Qu'est-ce que Trudexa en seringue préremplie et contenu de l'emballage extérieur

La seringue préremplie de Trudexa est une seringue en verre contenant une solution d'adalimumab. Chaque boîte contient 1, 2, 4 ou 6 seringues préremplies pour l'utilisation par le patient avec respectivement 1, 2, 4 ou 6 tampons d'alcool. Tous ces conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

Trudexa est aussi disponible en flacon ou en stylo prérempli.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL

United Kingdom

Fabricant

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Germany

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Tel.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riga
Läti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)A.B.E.E.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Αλιμος, Αθήνα

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa

Tηλ: + 30 21 0 9985-222

Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Portugal

Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Ce médicament n'est plus autorisé

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Kύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.S.A.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsviken 1B
FIN-02240 Espoo/Espo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/AAAA

NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

Trudexa 40 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protège aiguille
Adalimumab

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous donnera aussi une carte de surveillance qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Trudexa et pendant le traitement. Conserver cette carte avec la notice.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit, ne le donnez pas à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques aux vôtres, car cela pourrait lui être nocif.
- Si un des effets indésirables s'aggrave, ou si vous observez un effet indésirable non cité dans cette notice, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Trudexa et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Avant de prendre Trudexa
3. Comment utiliser Trudexa
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Trudexa
6. Autres informations

1. QU'EST-CE QUE TRUDEXA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?

Trudexa est destiné au traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. C'est un médicament qui diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

Le principe actif, adalimumab, est un anticorps monoclonal humain produit par culture cellulaire. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines uniques. L'adalimumab se lie à une protéine spécifique (facteur de nécrose tumorale ou TNF α) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, on pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Trudexa pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

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

Il a été montré que Trudexa ralentit les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

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

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une inflammation des articulations associée au psoriasis.

Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Trudexa afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif. 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 Trudexa afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

2. AVANT DE PRENDRE TRUDEXA

Ne prenez pas Trudexa :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'adalimumab ou à tout autre composant de Trudexa.
- Si vous avez une infection grave, y compris une tuberculose active, voir « précautions particulières d'emploi avec Trudexa». Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou grave. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes cardiaques sévères. (voir "Précautions particulières d'emploi avec Trudexa").

Précautions particulières d'emploi avec Trudexa :

- Si vous présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections de Trudexa et contactez votre médecin immédiatement.
- Le capuchon de la seringue contient du caoutchouc naturel (latex). Cela peut provoquer des réactions allergiques graves chez les patients sensibles au latex. Il est conseillé aux patients qui ont une sensibilité connue au latex d'éviter de toucher la protection intérieure.
- 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 Trudexa. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Trudexa y compris des infections graves, tuberculose, infections opportunistes, sepsis ce qui peut dans de rares cas être extrêmement grave. 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.
- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Trudexa, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter le traitement. Ceci comprend un interrogatoire approfondi, une radio des poumons et un test tuberculinique. La réalisation de ces tests devra être enregistrée 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. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

- Avertissez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.
- Avertissez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Trudexa peut entraîner une réactivation du VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Trudexa.
- Si vous avez une sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous devez recevoir Trudexa.
- Certains vaccins ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Trudexa. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination.
- Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Trudexa, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds) vous devez contacter immédiatement votre médecin.
- Chez certains patients l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, vous avez des contusions ou saignez très facilement, si vous présentez une pâleur, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.
- Il y a eu de très rares cas de certaines sortes de cancers chez des patients traités par Trudexa ou par d'autres anti-TNF. Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne d'avoir un cancer touchant le système lymphatique appelé lymphome. Si vous prenez Trudexa ce risque peut augmenter. De plus, de très rares cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant Trudexa.
- Des cancers autres que des lymphomes, ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF. Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF est adapté pour vous.

Utilisation d'autres médicaments

Trudexa 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 de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Veuillez dire à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même ceux qui n'ont pas été prescrits.

Vous ne devriez pas prendre Trudexa en association avec des médicaments contenant le principe actif, anakinra. Si vous posez des questions, consultez votre médecin.

Aliments et boissons

Puisque Trudexa est administré en sous-cutané, il n'y a pas d'effets des aliments et des boissons.

Grossesse et allaitement

Les effets de l'adalimumab chez la femme enceinte ne sont pas connus, aussi l'utilisation de Trudexa chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Vous devez éviter toute grossesse et une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par Trudexa et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement.

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

Si vous allaitez, vous devriez arrêter l'allaitement pendant le traitement par Trudexa et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Trudexa n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Trudexa

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire essentiellement sans sodium.

3. COMMENT UTILISER TRUDEXA

Il faut toujours prendre Trudexa exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien, si vous avez un doute.

Trudexa est injecté sous la peau (voie sous-cutanée). La dose usuelle pour les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique ou une spondylarthrite ankylosante est de 40 mg d'adalimumab, une semaine sur deux en dose unique. Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est de 80 mg à la semaine 0 suivi de 40 mg une semaine sur deux à partir de la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose de 160 mg à la semaine 0 (sous forme de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours de suite), 80 mg (2 injections) à la semaine 2, puis 40 mg (1 injection) une semaine sur deux. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra augmenter la dose à 40 mg par semaine. Vous devez continuer le traitement par Trudexa pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Trudexa. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Trudexa peut être donné seul. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Trudexa, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.

Instructions pour la préparation et l'injection de Trudexa

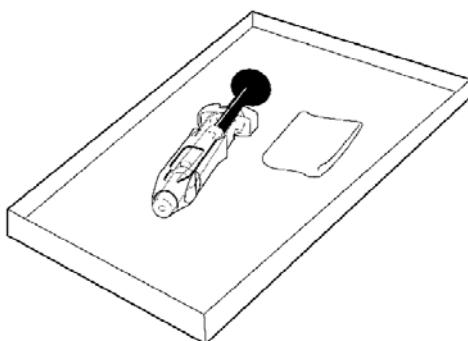
Les instructions suivantes expliquent comment injecter Trudexa.

Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin vous indiquera comment effectuer vous-même l'injection. Ne faites pas l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection de Trudexa. Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, membre de votre famille ou ami.

Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue ou dans le même flacon.

1) Préparation

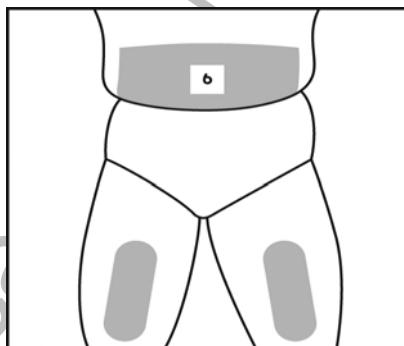
- Lavez vos mains soigneusement
- Posez le matériel suivant sur une surface propre :
 - une seringue préremplie de Trudexa pour l'injection
 - un tampon d'alcool



- Vérifiez la date de péremption sur la seringue. Ne pas utiliser après la date indiquée.

2) Choix et préparation du site d'injection

- Choisissez un endroit sur votre cuisse et sur votre abdomen



- Chaque nouvelle injection doit être effectuée à au moins 3 cm du site de la dernière injection.
 - Ne pas injecter à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée. Cela pourrait signifier la présence d'une infection.
 - Nettoyer l'endroit de l'injection avec le tampon d'alcool présent dans la boîte, par un mouvement circulaire.
 - Ne touchez plus cet endroit avant l'injection.

3) Injection de Trudexa

- Ne secouez PAS la seringue
- Enlevez le capuchon de l'aiguille en prenant bien soin de ne pas toucher l'aiguille ou de la mettre au contact d'une surface étrangère
- Avec une main, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli en tirant vers le haut



- Avec l'autre main, tenez la seringue à 45° par rapport à la peau (la rainure étant orientée vers le haut)
- D'un mouvement rapide, poussez toute l'aiguille dans la peau
- Relâchez la peau
- Poussez le piston pour injecter la solution – cela peut prendre 2 à 5 secondes pour vider la seringue
- Quand la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau, en respectant le même angle d'inclinaison qu'au moment de l'introduction
- Comprimez le site d'injection pendant 10 secondes à l'aide du pouce ou d'une compresse. Un léger saignement peut apparaître. Ne pas frotter le site d'injection. Utilisez un pansement adhésif si vous le désirez.

4) Elimination du matériel

- Les seringues de Trudexa ne doivent **JAMAIS** être réutilisées. Ne **JAMAIS** recapuchonner une aiguille.
- Après injection de Trudexa, jeter immédiatement la seringue utilisée dans un récipient spécial comme indiqué par votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Tenir ce récipient hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous avez injecté plus de Trudexa que vous n'auriez dû :

Si vous avez injecté, accidentellement, Trudexa plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin et dites lui que vous en avez pris plus. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament, même si elle est vide.

Si vous oubliez de prendre Trudexa :

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devrez vous injecter Trudexa dès que vous vous en souviendrez. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

Si vous posez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

4. EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tout médicament, Trudexa peut entraîner des effets indésirables, mais tout le monde ne les a pas. La plupart sont légers ou peuvent être importants. Cependant certains peuvent être sérieux et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir au moins encore 5 mois après le dernier traitement.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants :

- Une éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes des réactions allergiques
- Un gonflement de la face, des mains, des pieds
- Une gêne respiratoire, gêne en avalant
- Essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds
- Signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- Des signes d'infection tels que fièvre, malaise, plaies ou problèmes dentaires, brûlures en urinant
- Une sensation de faiblesse ou de fatigue
- Une toux
- Des fourmillements
- Un engourdissement
- Une vision double
- Une faiblesse des bras ou des jambes.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec Trudexa :

Très fréquent ($\geq 1/10$ patients) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$ patients) :

- infections des voies respiratoires basses (telles que bronchite, pneumonie) ;
- infections des voies respiratoires supérieures (y compris rhume, nez qui coule, sinusite) ;
- infections urinaires, boutons de fièvre, zona ;
- sensations vertigineuses y compris vertiges, maux de tête ;
- inflammation oculaire ;
- toux, mal de gorge ;
- nausées, diarrhée, douleur abdominale, ulcération buccale ;
- élévation des enzymes hépatiques ;
- rash, démangeaisons, chute des cheveux ;
- fatigue ;
- fièvre.

Peu fréquent ($\geq 1 /1000$ et $< 1/100$ patients) :

- infections graves (telles que sepsis [empoisonnement du sang]), infection articulaire, mycoses ;
- verrue cutanée ;
- anémie, diminution des globules blancs ;
- réactions allergiques ;
- élévation des lipides, troubles de l'appétit ;
- anxiété, dépression, somnolence, sommeil difficile ;
- troubles nerveux (tels que sclérose en plaques, et inflammation du nerf optique), perturbation du goût ;
- troubles de la vision ;
- gêne auriculaire ;
- sensation de battements cardiaques accélérés, hypertension ;
- asthme, souffle court ;
- symptômes abdominaux (tels que vomissements, indigestion, constipation), saignements rectaux ;

- troubles cutanés (tels que psoriasis, eczéma ou infections), éruption avec démangeaisons, cicatrisation retardée ;
- faiblesse musculaire ;
- perturbations urinaires (tels que sang dans les urines, augmentation de la fréquence urinaire) ;
- augmentation du flux menstruel ;
- symptôme grippal, douleur thoracique, gonflement des pieds,

Rare (< 1/1000)

- glaucome
- cancer de la peau
- troubles de la thyroïde
- protéines dans les urines

Autres effets indésirables ayant été observés chez des patients prenant Trudexa : tuberculose et autres infections opportunistes (infections survenant lorsque la résistance aux maladies est diminuée) ; maladie pulmonaire.

Si un effet secondaire vous inquiète, si vous observez des effets inhabituels, ou si vous constatez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, informez votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER TRUDEXA

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

Ne pas utiliser la seringue préremplie avec protège aiguille de Trudexa après la date de péremption indiquée sur l'étiquette/la plaque thermoformée/la boîte après EXP :. La date de péremption se réfère au dernier jour du mois indiqué.

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C). Garder les seringues préremplies dans l'emballage extérieur.
Ne pas congeler.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Trudexa 40 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protège aiguille se présente en solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

Que contient Trudexa

La substance active est l'adalimumab.
Les autres composants sont : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydrate, phosphate disodique dihydrate, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparation injectables.

Qu'est-ce que Trudexa en seringue préremplie avec protège aiguille et contenu de l'emballage extérieur

La seringue préremplie avec protège aiguille de Trudexa est une seringue préremplie en verre avec protège aiguille contenant une solution d'adalimumab. Chaque boîte contient 1, 2, 4 ou 6 seringues préremplies avec protège aiguille pour l'utilisation par le patient avec respectivement 1, 2, 4 ou 6 tampons d'alcool. Tous ces conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

Trudexa est aussi disponible en flacon ou en stylo prérempli.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

Fabricant

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Germany

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Tel.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)A.B.E.E.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Αλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Ce médicament n'est plus autorisé

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatorniä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Espo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/AAAA

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

Trudexa 40 mg, solution injectable en stylo prérempli Adalimumab

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous donnera aussi une carte de surveillance qui comporte d'importantes informations sur la tolérance que vous devez connaître avant que l'on vous administre Trudexa et pendant le traitement. Conserver cette carte avec la notice.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit, ne le donnez pas à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques aux vôtres, car cela pourrait lui être nocif.
- Si un des effets indésirables s'aggrave, ou si vous observez un effet indésirable non cité dans cette notice, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Trudexa et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Avant de prendre Trudexa
3. Comment utiliser Trudexa
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Trudexa
6. Autres informations

1. QU'EST-CE QUE TRUDEXA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?

Trudexa est destiné au traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. C'est un médicament qui diminue le processus inflammatoire de ces maladies.

Le principe actif, adalimumab, est un anticorps monoclonal humain produit par culture cellulaire. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines uniques. L'adalimumab se lie à une protéine spécifique (facteur de nécrose tumorale ou TNF α) qui est présente à des concentrations augmentées dans les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, on pourra d'abord vous prescrire des médicaments de fond tels que du méthotrexate. Si vous répondez insuffisamment à ces traitements, on vous prescrira Trudexa pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

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

Il a été montré que Trudexa ralentit les lésions cartilagineuses et osseuses des articulations causées par la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

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

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une inflammation des articulations associée au psoriasis.

Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne, on vous prescrira Trudexa afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif. 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 Trudexa afin d'atténuer les signes et symptômes de votre maladie.

2. AVANT DE PRENDRE TRUDEXA

Ne prenez pas Trudexa :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'adalimumab ou à tout autre composant de Trudexa.
- Si vous avez une infection grave, y compris une tuberculose active, voir "précautions particulières d'emploi avec Trudexa". Il est important de signaler à votre médecin si vous avez des signes d'infections, par exemple : de la fièvre, des plaies, une sensation de fatigue, des problèmes dentaires.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée ou grave. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu des problèmes cardiaques sévères. (voir "Précautions particulières d'emploi avec Trudexa").

Précautions particulières d'emploi avec Trudexa :

- Si vous présentez des réactions allergiques telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections de Trudexa et contactez votre médecin immédiatement.
- Le capuchon de la seringue contient du caoutchouc naturel (latex). Cela peut provoquer des réactions allergiques graves chez les patients sensibles au latex. Il est conseillé aux patients qui ont une sensibilité connue au latex d'éviter de toucher la protection intérieure.
- 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 Trudexa. En cas de doute, veuillez contacter votre médecin.
- Vous pouvez développer plus facilement des infections au cours du traitement par Trudexa y compris des infections graves, tuberculose, infections opportunistes, sepsis ce qui peut dans de rares cas être extrêmement grave. 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.
- Comme des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Trudexa, votre médecin recherchera tout signe ou symptôme de tuberculose avant de débuter le traitement. Ceci comprend un interrogatoire approfondi, une radio des poumons et un test tuberculinique. La réalisation de ces tests devra être enregistrée 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. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre) ou si d'autres infections apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.

- Avertissez votre médecin si vous avez des antécédents d'infections récurrentes ou d'autres problèmes de santé qui pourraient accroître le risque d'infection.
- Avertissez votre médecin si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B (VHB), si vous avez une hépatite B active ou si vous pensez pouvoir avoir un risque de contracter le VHB. Trudexa peut entraîner une réactivation du VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans de rares cas, particulièrement si vous prenez d'autres médicaments qui diminuent le système immunitaire, une réactivation du virus de l'hépatite B peut être extrêmement grave.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire, veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par Trudexa.
- Si vous avez une sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous devez recevoir Trudexa.
- Certains vaccins, ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Trudexa. Vérifiez avec votre médecin avant toute vaccination.
- Si vous avez une insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Trudexa, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez eu ou si vous avez des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent (par exemple souffle court ou gonflement des pieds) vous devez contacter immédiatement votre médecin.
- Chez certains patients l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les hémorragies. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, vous avez des contusions ou saignez très facilement, si vous présentez une pâleur, contactez tout de suite votre médecin. Votre médecin pourrait décider d'arrêter le traitement.
- Il y a eu de très rares cas de certaines sortes de cancers chez des patients traités par Trudexa ou par d'autres anti-TNF. Les sujets avec une polyarthrite rhumatoïde plus grave et qui ont développé la maladie depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne d'avoir un cancer touchant le système lymphatique appelé lymphome. Si vous prenez Trudexa ce risque peut augmenter. De plus, de très rares cas de cancers de la peau non mélanomes ont été observés chez des patients prenant Trudexa.
- Des cancers autres que des lymphomes, ont été signalés chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire spécifique appelée Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et traités par un autre anti-TNF. Si vous souffrez de BPCO ou êtes un gros fumeur, vous devriez discuter avec votre médecin si un traitement par un anti-TNF est adapté pour vous.

Utilisation d'autres médicaments

Trudexa 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 de la douleur y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Veuillez dire à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même ceux qui n'ont pas été prescrits.

Vous ne devriez pas prendre Trudexa en association avec des médicaments contenant le principe actif, anakinra. Si vous posez des questions, consultez votre médecin.

Aliments et boissons

Puisque Trudexa est administré en sous-cutané, il n'y a pas d'effets des aliments et des boissons.

Grossesse et allaitement

Les effets de l'adalimumab chez la femme enceinte ne sont pas connus, aussi l'utilisation de Trudexa chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Vous devez éviter toute grossesse et une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par Trudexa et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement.

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

Si vous allaitez, vous devriez arrêter l'allaitement pendant le traitement par Trudexa et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Trudexa n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Trudexa

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire essentiellement sans sodium.

3. COMMENT UTILISER TRUDEXA

Il faut toujours prendre Trudexa exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien, si vous avez un doute.

Trudexa est injecté sous la peau (voie sous-cutanée). La dose usuelle pour les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique ou une spondylarthrite ankylosante est de 40 mg d'adalimumab, une semaine sur deux en dose unique. Le schéma posologique habituel pour la maladie de Crohn est de 80 mg à la semaine 0 suivi de 40 mg une semaine sur deux à partir de la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, votre médecin pourra vous prescrire une dose de 160 mg à la semaine 0 (sous forme de 4 injections le même jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours de suite), 80 mg (2 injections) à la semaine 2, puis 40 mg (1 injection) une semaine sur deux. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra augmenter la dose à 40 mg par semaine. Vous devez continuer le traitement par Trudexa pendant aussi longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par méthotrexate est poursuivi avec celui par Trudexa. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Trudexa peut être donné seul. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et ne recevez pas de méthotrexate avec votre traitement par Trudexa, votre médecin peut décider de vous prescrire 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.

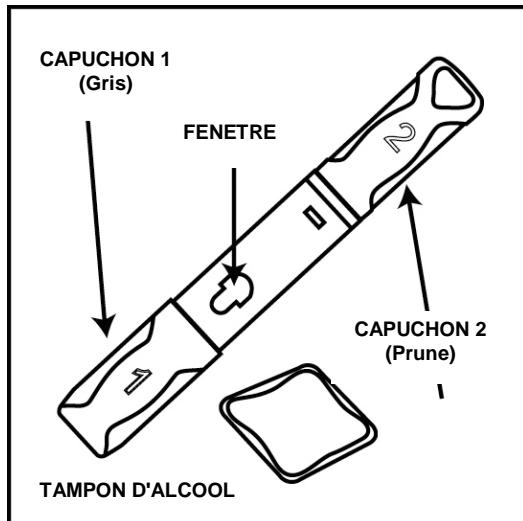
Instructions pour la préparation et l'injection de Trudexa

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Trudexa avec le stylo prérempli.

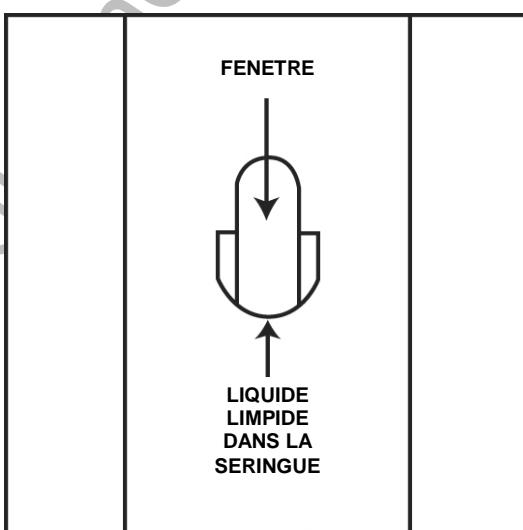
Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin vous indiquera comment effectuer vous-même l'injection. Ne faites pas l'auto-injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection de Trudexa. Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, membre de votre famille ou ami.

Que dois-je faire avant de m'injecter Trudexa en sous-cutané ?

1. Lavez vos mains soigneusement.
2. Sortez du réfrigérateur une plaquette contenant le stylo prérempli de Trudexa.
3. Ne secouez pas le stylo et ne le laissez pas tomber.
4. Posez le matériel suivant sur une surface propre :
 - un stylo prérempli de Trudexa,
 - un tampon d'alcool.

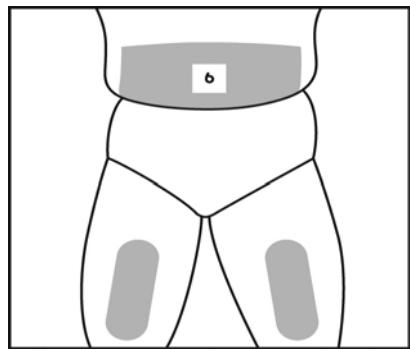


5. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo prérempli (EXP :). Ne pas utiliser le produit si la date dépasse le mois et l'année indiqués.
6. Tenez le stylo prérempli, le capuchon gris (marqué "1") dirigé vers le haut. Vérifiez l'aspect de la solution de Trudexa par les fenêtres sur les côtés du stylo prérempli. Elle doit être limpide et incolore. Si elle est trouble ou jaunie ou contient des flocons ou des particules, vous ne devez pas l'utiliser. N'utilisez pas un stylo prérempli congelé ou qui a séjourné en plein soleil.



Où dois-je me faire l'injection ?

1. Choisissez un endroit sur le haut de votre cuisse ou sur votre abdomen (sauf la zone autour du nombril).



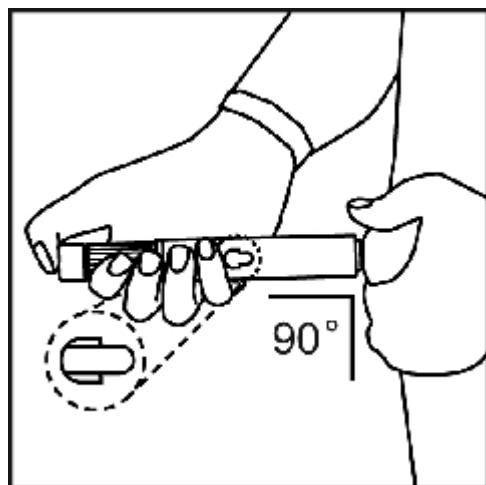
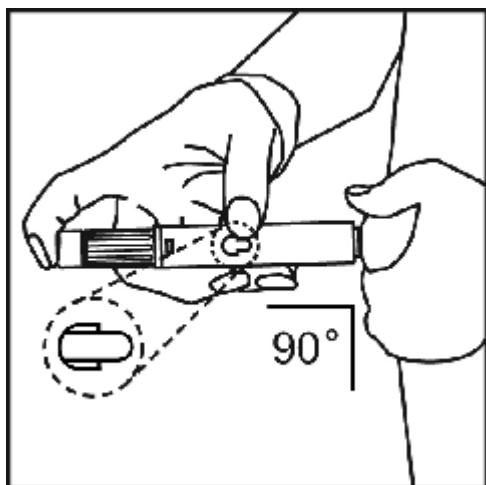
2. Changez l'endroit de l'injection à chaque fois pour que la zone ne devienne pas douloureuse. Chaque nouvelle injection doit être effectuée à au moins 3 cm du site de la dernière injection.
3. Ne pas injecter à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée. Cela pourrait signifier la présence d'une infection.

Comment me faire l'injection ?

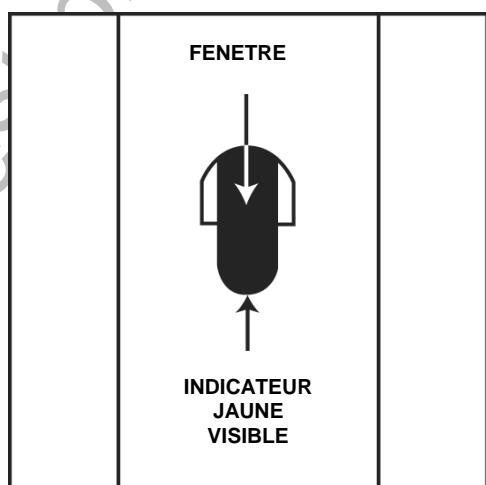
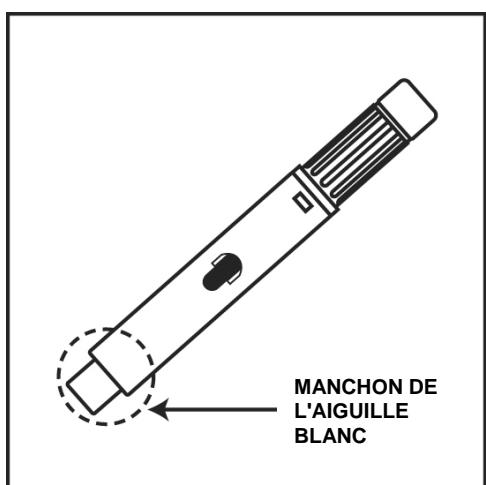
1. Nettoyez votre peau avec le tampon d'alcool présent dans la boîte, par un mouvement circulaire. Ne plus toucher cet endroit avant l'injection.
2. Tenez le stylo prérempli d'une main avec le capuchon gris (1) dirigé vers le bas. Avec votre autre main tirez d'un seul coup le capuchon gris (1) et jetez le. Vérifiez que la petite protection grise de l'aiguille de la seringue a été enlevée avec le capuchon. Le manchon blanc autour de l'aiguille est alors apparent. N'essayez pas de toucher l'aiguille logée dans le corps du stylo. **NE PAS RECAPUCHONNER car vous pourriez abîmer l'aiguille à l'intérieur.**
3. Tirez d'un seul coup le capuchon de sécurité couleur prune (étiqueté "2") pour découvrir le bouton déclencheur d'injection de couleur prune situé au bout. Le stylo prérempli est maintenant prêt à l'emploi. Ne pressez pas le bouton déclencheur prune avant que le positionnement ne soit correct sinon il en résulterait la libération du médicament. **NE RECAPUCHONNEZ PAS car cela pourrait provoquer le déclenchement du stylo.**

Faire l'injection

1. Avec votre main libre, saisissez doucement un endroit nettoyé assez important de la peau du lieu de l'injection et le tenir fermement (voir ci-dessous).
2. Placez l'embout blanc du stylo prérempli à angle droit (90 degrés) par rapport à la peau, de façon à voir la fenêtre.
3. En tenant le corps du stylo prérempli, pressez doucement vers le bas à l'endroit prévu pour l'injection (maintenez sur place sans bouger).
4. Avec l'index ou le pouce, pressez le bouton déclencheur couleur prune situé au bout dès que vous êtes prêt à commencer l'injection (voir ci-dessous). Vous entendrez alors un "clic" quand l'aiguille sera libérée et vous sentirez une petite piqûre quand l'aiguille s'enfoncera.
5. Continuez à appuyez et à maintenir le stylo prérempli avec une pression constante pendant environ 10 secondes pour garantir une injection complète. Ne pas enlever le stylo prérempli pendant que l'injection se fait.



6. Vous verrez dans la fenêtre un indicateur jaune se déplacer pendant l'injection. L'injection est terminée lorsque l'indicateur jaune arrête de bouger.
7. Enlevez d'un seul coup le stylo prérempli du site d'injection. Le manchon blanc de l'aiguille descendra sur l'aiguille et se bloquera dans une position recouvrant la pointe de l'aiguille. N'essayez pas de toucher l'aiguille. Le manchon blanc de l'aiguille est là pour vous éviter de toucher l'aiguille.



8. Vous observerez peut être une tache de sang à l'endroit de l'injection. Vous pouvez comprimer avec un coton ou une compresse le site d'injection pendant 10 secondes. Ne pas frotter le site d'injection. Utilisez un pansement adhésif si vous le désirez.

Elimination du matériel

- Ne remettez aucun des 2 capuchons sur le stylo prérempli.
- Mettez immédiatement le stylo prérempli dans le récipient spécial comme indiqué par votre médecin, infirmière, ou pharmacien.
- Tenez ce récipient hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne jetez jamais les stylos préremplis usagés dans votre poubelle de maison.
- N'utilisez chaque stylo prérempli que pour une seule injection.

Si vous avez injecté plus de Trudexa que vous n'auriez dû :

Si vous avez injecté, accidentellement, Trudexa plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, contactez votre médecin et dites lui que vous en avez pris plus. Gardez toujours avec vous la boîte du médicament ou le stylo prérempli, même s'ils sont vides.

Si vous oubliez de prendre Trudexa :

Si vous oubliez de vous faire une injection, vous devrez vous injecter Trudexa dès que vous vous en souviendrez. Puis injectez la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue si vous n'aviez pas oublié une dose.

Si vous posez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

4. EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tout médicament, Trudexa peut entraîner des effets indésirables, mais tout le monde ne les a pas. La plupart sont légers ou peu importants. Cependant certains peuvent être sérieux et nécessiter un traitement. Les effets secondaires peuvent survenir au moins 5 mois après le dernier traitement.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez un des effets suivants :

- Une éruption cutanée sévère, de l'urticaire, ou d'autres signes de réactions allergiques
- Un gonflement de la face, des mains, des pieds
- Une gêne respiratoire, gêne en avalant
- Essoufflement à l'effort ou en position allongée ou gonflement des pieds
- Signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, contusions, saignements, pâleur

Informez votre médecin dès que possible si vous constatez un des effets suivants :

- Des signes d'infection tels que fièvre, malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant
- Une sensation de faiblesse ou de fatigue
- Une toux
- Des fourmillements
- Un engourdissement
- Une vision double
- Une faiblesse des bras ou des jambes.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes des effets secondaires listés ci-dessous qui ont été observés avec Trudexa :

Très fréquent ($\geq 1/10$ patients) :

- réactions au point d'injection (dont douleur, tuméfaction, rougeur ou démangeaison)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$ patients) :

- infections des voies respiratoires basses (telles que bronchite, pneumonie) ;
- infections des voies respiratoires supérieures (y compris rhume, nez qui coule, sinusite) ;
- infections urinaires, boutons de fièvre, zona ;
- sensations vertigineuses y compris vertiges, maux de tête ;
- inflammation oculaire ;
- toux, mal de gorge ;
- nausées, diarrhée, douleur abdominale, ulcération buccale ;
- élévation des enzymes hépatiques ;
- rash, démangeaisons, chute des cheveux ;
- fatigue ;
- fièvre.

Peu fréquent ($\geq 1 /1000$ et $< 1/100$ patients) :

- infections graves (telles que sepsis [empoisonnement du sang]), infection articulaire, mycoses;
- verrue cutanée ;
- anémie, diminution des globules blancs ;
- réactions allergiques ;
- élévation des lipides, troubles de l'appétit ;
- anxiété, dépression, somnolence, sommeil difficile ;
- troubles nerveux (tels que sclérose en plaques, et inflammation du nerf optique), perturbation du goût ;
- troubles de la vision ;
- gêne auriculaire ;
- sensation de battements cardiaques accélérés, hypertension ;
- asthme, souffle court ;
- symptômes abdominaux (tels que vomissements, indigestion, constipation), saignements rectaux ;
- troubles cutanés (tels que psoriasis, eczéma ou infections), éruption avec démangeaisons, cicatrisation retardée ;
- faiblesse musculaire ;
- perturbations urinaires (tels que sang dans les urines, augmentation de la fréquence urinaire) ;
- augmentation du flux menstruel ;
- symptôme grippal, douleur thoracique, gonflement des pieds,,

Rare (< 1/1000)

- glaucome
- cancer de la peau
- troubles de la thyroïde
- protéines dans les urines

Autres effets indésirables ayant été observés chez des patients prenant Trudexa :
tuberculose et autres infections opportunistes (infections survenant lorsque la résistance aux maladies est diminuée) ;
maladie pulmonaire.

Si un effet secondaire s'aggrave, ou si vous constatez un effet indésirable non listé dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER TRUDEXA

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

Ne pas utiliser le stylo prérempli de Trudexa après la date de péremption indiquée sur l'étiquette/la plaquette thermoformée/la boîte après EXP :. La date de péremption se réfère au dernier jour du mois indiqué.

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C). Garder le stylo prérempli dans l'emballage extérieur. Ne pas congeler.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Trudexa 40 mg, solution injectable en stylo prérempli se présente en solution stérile de 40 mg d'adalimumab dissous dans 0,8 ml de solution.

Que contient Trudexa

La substance active est l'adalimumab.

Les autres composants sont : mannitol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparation injectables.

Qu'est-ce que Trudexa en stylo prérempli et contenu de l'emballage extérieur

Le stylo prérempli de Trudexa est un stylo à usage unique gris et prune qui contient une seringue en verre avec Trudexa. Il y a, 2 capuchons – un est gris, marqué "1" et l'autre est prune et marqué "2". Il y a une fenêtre de chaque côté du stylo par laquelle vous pouvez voir la solution de Trudexa dans la seringue.

Les stylos préremplis de Trudexa sont présentés en boîtes de 1, 2, 4 ou 6 stylos préremplis. Chaque stylo prérempli est accompagné d'un tampon d'alcool. Ces conditionnements peuvent ne pas être tous commercialisés. Trudexa est aussi disponible en flacon ou en seringue préremplie.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

Fabricant

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Germany

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Tel.: + 359 2 846 8429

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp

Tlf: + 45 39 77-00-00

Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riaa
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)A.B.E.E.
Δεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Αλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25
N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatormä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Kύπρος

LifePharma (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/AAAA