

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

Adalimumabul este un anticorp monoclonal uman recombinant produs în celulele ovariene de hamster chinezesc.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Acest medicament conține sorbitol 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)
Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Imraldi în asociere cu metotrexat este indicat în:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți netratați anterior cu metotrexat.

Imraldi poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

S-a demonstrat că adalimumabul reduce rata progresiei distrucției articulare evidențiată radiologic și ameliorează funcționalitatea articulară, atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară

Imraldi în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice active forma poliarticulară, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Imraldi poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat (vezi pct. 5.1 pentru eficacitatea în monoterapie). Nu a fost studiată utilizarea adalimumabului la pacienții cu vârsta sub 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Imraldi este indicat în tratamentul artritei active asociate entezitei la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional sau care au intoleranță la acest tratament (vezi pct. 5.1).

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

Imraldi este indicat în tratamentul spondilitei anchilozante active severe, la pacienți adulți, atunci când răspunsul la tratamentul convențional este inadecvat.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Imraldi este indicat în tratamentul adulților cu spondiloartrită axială severă fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante dar cu semne obiective de inflamație manifestate prin valori crescute ale PCR și/sau RMN, care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS).

Artrită psoriazică

Imraldi este indicat în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la pacienți adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală este inadecvat.

La pacienții cu subtipul de boală poliarticulară simetrică s-a demonstrat prin folosirea razelor X că adalimumabul reduce rata de progresie a afectării articulațiilor periferice (vezi pct. 5.1) și îmbunătățește activitatea fizică.

Psoriazis

Imraldi este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Imraldi este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Hidradenită supurativă (HS)

Imraldi este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă, la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Boală Crohn

Imraldi este indicat în tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care nu au răspuns la un tratament corespunzător și complet cu medicamente corticosteroidiene și/sau

imunopresoare; sau la pacienții care au intoleranță la acest tratament sau cărora le este contraindicat din motive medicale.

Boală Crohn la copii

Imraldi este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la copii (de la vârsta de 6 ani) atunci când nu au răspuns la tratamentul convențional, inclusiv la tratamentul nutrițional inițial și la medicamente corticosteroiene și/sau imunopresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colita ulcerativă

Imraldi este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA) sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Imraldi este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienții copii și adolescenți (de la vârsta de 6 ani) care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Uveită

Imraldi este indicat pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

Uveită la copii

Imraldi este indicat pentru tratamentul uveitei anterioare non-infecțioase cronice la copii cu vârsta de la 2 ani care nu au avut un răspuns adecvat sau au intoleranță la tratamentul convențional, sau pentru care tratamentul convențional este inadecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Imraldi trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Imraldi. Înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi, medicii oftalmologi sunt sfătuiți să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experiență în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienților tratați cu Imraldi trebuie să li se dea Cardul de reamintire pentru pacient.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Imraldi dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

În timpul tratamentului cu Imraldi, terapiile concomitente (de exemplu medicamentele corticosteroiene și/sau imunomodulatoare) trebuie ajustate.

Doze

Poliartrită reumatoidă

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată. Tratamentul cu metotrexat trebuie continuat pe durata tratamentului cu Imraldi.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Imraldi. În ceea ce privește asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct. 4.4 și 5.1.

Atunci când este utilizat în monoterapie, unii pacienți care prezintă o diminuare a răspunsului la Imraldi 40 mg la două săptămâni, pot beneficia de creșterea dozei de adalimumab la 40 mg, o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Înteruperea administrării

Înteruperea administrării dozei poate fi necesară, de exemplu înainte de intervenții chirurgicale sau dacă apare o infecție gravă.

Datele disponibile sugerează că reintroducerea tratamentului cu adalimumab după o întrerupere de 70 zile sau mai lungă a determinat un răspuns clinic de aceeași amploare și un profil de siguranță similar cu cel observat înainte de întreruperea administrării.

Spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și artrită psoriazică

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Psoriazis

Doza de Imraldi recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut un răspuns adecvat la utilizarea Imraldi 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu 40 mg administrat săptămânal sau 80 mg la două săptămâni trebuie reevaluate atent în cazul unui pacient care nu răspunde adecvat după creșterea frecvenței dozei (vezi pct. 5.1). Dacă se obține un răspuns adecvat la doza de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, doza poate fi scăzută ulterior la 40 mg la două săptămâni.

Hidradenită supurativă

Doza recomandată de Imraldi la pacienții adulți cu hidradenită supurativă (HS) este inițial de 160 mg în Ziua 1 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau sub formă de două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu în Ziua 15

(administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi). Două săptămâni mai târziu (Ziua 29) se continuă cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi). Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Imraldi. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Imraldi, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în această perioadă.

Dacă trebuie întrerupt tratamentul, se poate reintroduce Imraldi 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (vezi pct. 5.1).

Beneficiul și riscul pe termen lung al tratamentului trebuie să fie reevaluate periodic (vezi pct 5.1).

Boală Crohn

La inițierea tratamentului, doza de Imraldi recomandată pentru pacienții adulți cu boala Crohn moderată până la severă este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi), cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului.

După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecției subcutanate. Ca alternativă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Imraldi și semnele și simptomele bolii au reapărut, Imraldi se poate readministra. Experiența privind readministrarea după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

În timpul tratamentului de întreținere, se poate scădea treptat doza de corticosteroizi, conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns redus la tratamentul cu Imraldi 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei de Imraldi la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Unii pacienți care nu au răspuns la tratament până în săptămâna 4 pot beneficia de un tratament continuu de întreținere până în săptămâna 12. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au răspuns în această perioadă.

Colită ulcerativă

Dozele de Imraldi recomandate în faza de inducție pentru pacienții adulți cu colită ulcerativă forma moderată până la severă, este de 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții pe zi, timp de două zile consecutive) și 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi). După inițierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni prin injecții subcutanate.

În timpul tratamentului de menținere, se poate scădea treptat doza de corticosteroizi conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns insuficient la tratamentul cu Imraldi 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei de Imraldi la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile arată că răspunsul clinic se obține de obicei în 2-8 săptămâni de tratament. Tratamentul cu Imraldi nu trebuie continuat la pacienții care nu au răspuns la tratament în această perioadă.

Uveită

Doza de Imraldi inițială recomandată pentru pacienții adulți cu uveită este de 80 mg, urmată de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Experiența legată de inițierea tratamentului cu Imraldi în monoterapie este limitată. Tratamentul cu Imraldi poate fi inițiat în asociere cu corticosteroizi și/sau cu alte medicamente imunomodulatoare non-biologice. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la inițierea tratamentului cu Imraldi.

Se recomandă ca beneficiile și riscurile continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Populații speciale

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Adalimumabul nu a fost studiat în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Copii și adolescenți

Seringa preumplută și stiloul injector (pen) preumplut Imraldi sunt disponibile numai în doze de 40 mg. Prin urmare, nu se poate administra Imraldi în seringă preumplută și în stilou injector (pen) preumplut pacienților copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză completă de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte forme farmaceutice care oferă această opțiune.

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la 2 ani

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 2 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 1). Imraldi se administrează injectabil subcutanat la două săptămâni.

Tabelul 1. Doza de Imraldi la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Greutate pacient	Doza
10 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la pacienți cu vârsta mai mică de 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 2). Imraldi se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 2. Doza de Imraldi la pacienți cu artrită asociată entezitei

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta mai mică de 6 ani.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu psoriazis în plăci cu vârsta între 4 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 3). Imraldi se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 3. Doza de Imraldi la copii cu psoriazis în plăci

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Dacă este indicată reluarea tratamentului cu Imraldi, trebuie urmate recomandările de mai sus referitoare la doză și la durata tratamentului.

Siguranța adalimumabului la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci a fost evaluată pentru o perioadă medie de 13 luni.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Hidradenită supurativă la adolescenți (de la vârsta de 12 ani, cu o greutate de cel puțin 30 kg)

Nu s-au desfășurat studii clinice cu adalimumab la pacienți adolescenți cu HS. Doza de adalimumab la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct. 5.2).

Doza de Imraldi recomandată este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1 prin injecție subcutanată.

La pacienții adolescenți care nu au răspuns corespunzător la Imraldi 40 mg la două săptămâni, se poate lua în considerare o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Imraldi. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Imraldi, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în timpul acestei perioade de timp.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Imraldi, acesta poate fi reluat ulterior, dacă este cazul.

Beneficiul și riscul continuării pe termen lung al tratamentului trebuie să fie evaluate periodic (vezi datele pentru adulți la pct 5.1).

Pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani, utilizarea adalimumabului nu este relevantă pentru această indicație.

Boala Crohn la copii și adolescenți

Doza de Imraldi recomandată la pacienții cu boala Crohn cu vârsta între 6 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 4). Imraldi se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 4. Doza de Imraldi la copii cu boala Crohn

Greutate pacient	Doza de inducție	Doza de menținere începând cu săptămâna 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 <p>În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză:</p> <ul style="list-style-type: none">80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 <p>În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză:</p> <ul style="list-style-type: none">160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:

- < 40 kg: 20 mg săptămânal
- ≥ 40 kg: 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni

Continuarea tratamentului trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament până în săptămâna 12.

Pentru această indicație nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu colită ulcerativă se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 5). Imraldi se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 5. Doza de Imraldi pentru pacienții copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu săptămâna 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg în săptămâna 0 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) și • 40 mg în săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 40 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive) și • 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) 	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg la două săptămâni

* Pacienții copii și adolescenți care împlinesc vârsta de 18 ani în timpul tratamentului cu Imraldi ar trebui să continue cu doza de întreținere prescrisă.

Continuarea tratamentului peste 8 săptămâni trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea Imraldi la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Imraldi poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Artrita psoriazică și spondiloartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Pentru indicațiile spondilita anchilozantă și artrita psoriazică nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii.

Copii și adolescenți cu uveită

Doza de Imraldi recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 6). Imraldi se administrează prin injecție subcutanată.

La copii și adolescenți cu uveită, nu există date privind utilizarea tratamentului cu adalimumab fără tratament asociat cu metotrexat.

Tabelul 6. Doza de Imraldi la pacienți copii cu uveită

Greutate pacient	Doza
< 30 kg	20 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Imraldi, o doză de încărcare de 40 mg pentru pacienții cu greutatea < 30 kg sau 80 mg pentru pacienții cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu adalimumab la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea adalimumab la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu este relevantă.

Se recomandă ca beneficiul și riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Imraldi se administrează subcutanat. Instrucțiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Pentru administrarea unei doze întregi de 40 mg, pacienții au la dispoziție o seringă preumplută și un stilou injector (pen) preumplut de 40 mg.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecții grave cum sunt stări septice și infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

Pacienții care utilizează antagoniști TNF au un risc crescut de apariție a infecțiilor severe. Alterarea funcției pulmonare crește riscul de apariție a infecțiilor. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați atent în vederea detectării infecțiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Imraldi. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Imraldi nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Imraldi, trebuie luate în considerare riscul și beneficiile tratamentului în cazul pacienților care au fost expuși la tuberculoză și al pacienților care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte Infecții oportuniste*).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție pe durata tratamentului cu Imraldi trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Imraldi trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă sau sepsis și trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecția este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Imraldi la pacienții cu antecedente de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispute la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecții grave

S-au raportat infecții grave, inclusiv sepsis cauzat de infecții bacteriene, micobacteriene, infecții micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecții oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza și pneumocistoza, la pacienții care utilizează adalimumab.

Alte infecții grave raportate în studii clinice sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică și septicemia. S-au raportat spitalizări sau decese ca urmare a infecțiilor.

Tuberculoză

Au fost raportate cazuri de tuberculoză, inclusiv reactivarea și debutul tuberculozei la pacienții care utilizează adalimumab. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (ca de exemplu forma diseminată).

Înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inactivă (latente). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienților, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică) trebuie efectuate la toți pacienții (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea acestor teste și rezultatele să fie înregistrate pe „Cardul de reamintire pentru pacient”. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Imraldi nu trebuie inițiat (vezi pct. 4.3).

În toate situațiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenție raportul beneficiu/risc al tratamentului.

Dacă este suspectată tuberculoza latentă, trebuie consultat un medic specialist în tratamentul tuberculozei.

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Imraldi trebuie inițiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale.

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi la pacienții cu mai mulți factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum și la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză reactivată la pacienții tratați cu adalimumab. Unii pacienți care au fost tratați cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu adalimumab.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Imraldi apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Alte infecții oportuniste

Au fost raportate infecții oportuniste, inclusiv infecții micotice invazive, la pacienții care utilizează adalimumab. Aceste infecții nu sunt întotdeauna recunoscute la pacienții care utilizează antagoniști TNF și acest lucru a dus la întârzieri în administrarea tratamentului adecvat, uneori având ca rezultat decesul.

Trebuie suspectată o infecție micotică invazivă în cazul pacienților care prezintă semne și simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpirații, tuse, dispnee și/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoțite sau nu de șoc și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Imraldi. La acești pacienți, diagnosticarea și administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienților cu infecții micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienții cărora li se administrează antagoniști de TNF, inclusiv adalimumab și care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen de suprafață pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluție letală. Înaintea inițierii tratamentului cu Imraldi, pacienții trebuie testați din punct de vedere a prezenței infecției VHB. Pentru pacienții cu test pozitiv pentru infecția cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experiență în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Imraldi trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și timp de câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării HVB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Imraldi trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susținere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF (factor de necroză tumorală), printre care și adalimumabul, au fost asociați în situații rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici de boală demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple și nevritei optice și de boală demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Imraldi trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, pre-existente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecțiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Imraldi. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienții cu uveită intermediară non-infecțioasă, înainte de începerea tratamentului și, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Imraldi trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariție.

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacții alergice grave asociate cu utilizarea adalimumabului. În timpul studiilor clinice, reacțiile alergice non-grave asociate tratamentului cu adalimumab au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente. După administrarea adalimumabului, au fost raportate reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de Imraldi trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 64 pacienți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab, nu s-au evidențiat scăderea hipersensibilității de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK efectoare, de monocite/macrofage și de neutrofile.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniștii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienților care au primit antagoniști TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Totuși, incidența a fost rară. În observațiile de după punere pe piață, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști TNF. Există o creștere a riscului inițial privind apariția limfoamelor și a leucemiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor, leucemiei și a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață, s-au raportat afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și tineri (cu vârsta de până la 22 ani) tratați cu antagoniști TNF (tratament inițiat la vârsta ≤ 18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariției afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecțiune cu evoluție gravă și de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T hepatosplenice apărute în timpul tratamentului cu adalimumab s-au întâlnit la pacienții tineri cărora li se administrează concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenție riscul potențial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu adalimumabul. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Imraldi (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu adalimumab după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauții suplimentare atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu adalimumab la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Imraldi, toți pacienții și mai ales pacienții cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienții cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinați pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip ne-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom și carcinom cu celule Merkel la pacienții care au utilizat un tratament cu medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab, au fost raportate la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toți pacienții aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagoniști TNF la pacienții BPOC precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaște dacă tratamentul cu adalimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau a cancerului de colon. Toți pacienții cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienți cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară), sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testați pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament și pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie conform recomandărilor locale.

Reacții hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul folosirii adalimumabului au fost raportate reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc Imraldi trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Imraldi trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 și la

vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienții care primesc adalimumab.

Se recomandă ca pacienții copii și adolescenți, dacă este posibil, să fie aduși la zi cu imunizările, în concordanță cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu adalimumab.

Pacienții tratați cu adalimumab pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuși *in utero* la adalimumab, nu este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive la pacienții care au primit tratament cu adalimumab. Imraldi trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Imraldi este contraindicat în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Imraldi trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele pre-existente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Imraldi poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu adalimumab privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Imraldi dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Imraldi și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra și un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecții grave fără evidențierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacții adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea, și în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab și anakinra (vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană adalimumabului cu alte MARMB-uri biologice (de exemplu anakinra și abatacept) sau alți antagoniști TNF, din cauza creșterii riscului de apariție a infecțiilor, inclusiv a infecțiilor grave și a altor potențiale interacțiuni farmacologice (vezi pct. 4.5).

Chirurgie

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu adalimumab. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire lung al adalimumabului. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Imraldi, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu adalimumab.

Ocluzie intestinală

Eșecul tratamentului bolii Crohn poate indica prezența unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu adalimumab nu agravează sau nu determină apariția stricturilor.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 65 ani tratați cu adalimumab, frecvența infecțiilor severe a fost mai mare (3,7 %) decât la pacienții cu vârsta sub 65 ani (1,5 %). Unele dintre cazuri au avut evoluție letală. Este necesară atenție deosebită în ceea ce privește riscul de infecție atunci când se tratează vârstnici.

Copii și adolescenți

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

Excipienți cu efect cunoscut

Sorbitol

Acest medicament conține 20 mg sorbitol per fiecare seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză de 0,8 ml, adică practic nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Adalimumabul a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, precum și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumabul a fost administrat împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea în monoterapie. Administrarea adalimumabului fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de Imraldi cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagoniști TNF”).

Administrarea simultană de Imraldi cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagoniști TNF”).

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Imraldi.

Sarcină

Un număr mare (aproximativ 2100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu nașterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1500 de sarcini la gravide expuse în primul trimestru, nu a indicat o creștere a ratei de apariție a malformațiilor la nou-născut.

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Obiectivul primar a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Nu s-a observat o diferență semnificativă între procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere la femeile cu PR (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% ÎÎ 0,31-4,16) și BC (1,31

valoarea RR neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) tratate cu adalimumab comparativ cu cele netratate cu adalimumab. Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% ÎI 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru obiectivele secundare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogeneză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală a adalimumab (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a TNF α . În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară și este prezent în serul nou născuților femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecință, acești sugari pot prezenta un risc crescut de infecții. La sugarii care au fost expuși *in utero* la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptare

Informații limitate din literatura publicată indică faptul că adalimumab este excretat în laptele matern în concentrații foarte mici, cu prezența adalimumab în laptele uman la concentrații de 0,1% până la 1% din concentrația prezentă în serul matern. Administrate pe cale orală, proteinele imunoglobulinei G sunt supuse proteolizei intestinale și au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/copiilor alăptați. În consecință, adalimumab poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Imraldi poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de Imraldi poate să apară vertij și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumabul a fost studiat la 9.506 pacienți în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate și deschise o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei), precum și pacienți cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6.089 pacienți care au primit adalimumab și 3.801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu-orb din cadrul studiilor pivot a fost de 5,9 % pentru pacienții care au primit adalimumab și 5,4 % pentru grupul de control.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt infecțiile (cum sunt rinofaringită, infecții ale tractului respirator superior și sinuzită), reacții la locul de injecție (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee și durere musculoscheletică.

S-au raportat reacții adverse grave la adalimumab. Antagoniști TNF, cum este adalimumabul, afectează sistemul imunitar și utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecțiilor și a cancerului.

S-au raportat de asemenea la adalimumab infecții amenințătoare de viață sau letale (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TB), reactivarea hepatitei B (HVB) și variate malignități (inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

S-au raportat de asemenea reacții grave hematologice, neurologice și autoimune. Acestea includ cazuri rare de pancitopenie, anemie aplastică, evenimente de demielinizare centrală și periferică și cazuri de lupus eritematos sistemic, manifestări asociate lupusului și sindrom Stevens-Johnson.

Copii și adolescenți

În general, evenimentele adverse la copii au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în Tabelul 7 de mai jos: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității. Au fost incluse și reacțiile adverse cu frecvența cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicații. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme și organe” apare un asterisc (*) dacă se găsesc informații suplimentare în capitolele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 7
Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări*	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator (inclusiv infecții ale tractului respirator inferior și superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită și pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	Infecții generalizate (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții micotice, infecții articulare
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹⁾
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat cu excepția melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puțin frecvente	Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie ¹⁾
	Necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T ¹⁾ , carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) ¹⁾ , Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergie sezonieră)
	Mai puțin frecvente	Sarcoidoză ¹⁾ , vasculită
	Rare	Anafilaxie ¹⁾
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Creșterea lipidelor serice
	Frecvente	Hipopotasemie, creșterea acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	Accident cerebrovascular ¹⁾ , tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹⁾
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate, tinitus
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic ¹⁾ , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Anevrism aortic, obstrucții arteriale, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Frecvente	Astm bronșic, dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	Embolism pulmonar ¹⁾ , pneumonie interstițială, bronhopneumonie cronică obstructivă, pneumopatie, revărsat pleural ¹⁾
	Rare	Fibroză pulmonară ¹⁾
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greață și vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puțin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforație intestinală ¹⁾
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creșterea enzimelor hepatice serice
	Mai puțin frecvente	Colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, creșterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B ¹⁾ , hepatită autoimună ¹⁾
	Necunoscută	Insuficiență hepatică ¹⁾
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) ¹⁾ , urticarie, vânătăi (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie ¹⁾ , prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Rare	Eritem polimorf ¹⁾ , sindrom Stevens Johnson ¹⁾ , edem angioneurotic ¹⁾ , vasculită cutanată ¹⁾ , reați cutanată de tip lichenoid ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei ¹⁾
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului ¹⁾
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală, hematurie
	Mai puțin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Tulburări de erecție
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, febră ¹⁾
	Mai puțin frecvente	Inflamație
Investigații diagnostice*	Frecvente	Tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creșterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate ²⁾
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informații suplimentare se găsesc și în capitolele 4.3, 4.4 și 4.8.

** inclusiv studii deschise extinse

¹⁾ inclusiv datele din raportările spontane

²⁾ În cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutății corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) -0,4 kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat, însă poate fi asociat cu efectul antiinflamator al adalimumabului

Hidradenită supurativă

Profilul de siguranță pentru pacienții cu HS cu tratament săptămânal cu adalimumab a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al adalimumabului.

Uveită

Profilul de siguranță pentru pacienții cu uveită tratați cu adalimumab o dată la două săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al adalimumabului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenți și adulți, 12,9 % dintre pacienții tratați cu adalimumab au prezentat reacții la locul injectării (eritem și/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacție), comparativ cu 7,2 % din pacienți cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacțiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecții

În studiile clinice pivot controlate la copii, adolescenți și adulți, rata infecțiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienții tratați cu adalimumab și de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienții tratați cu placebo și comparator activ. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de infecții ale rinofaringelui, infecții ale tractului respirator superior și sinuzită. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu adalimumab după vindecarea infecțiilor.

Incidența infecțiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienților tratați cu adalimumab și de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienților tratați cu placebo și comparator activ.

În studiile clinice controlate și deschise la copii, adolescenți și adulți în care s-a folosit adalimumab, au fost raportate infecții grave (inclusiv infecții letale, care au apărut rar), incluzând tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară și localizări extra-pulmonare) și infecții oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extrapulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză și listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului și pot reflecta recrudescența unei boli latente.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienți copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienți. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 192 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienți. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. Nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 93 de pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 65,3 ani-pacient în timpul unui studiu clinic cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți pediatrici cu uveită, la 60 pacienți pediatrici cu o expunere de 58,4 ani-pacienți nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulți cu adalimumab la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și uveită cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani-pacienți dintre 5291 pacienți tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95 %), *versus* o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienți dintre 3444 pacienți din grupul control (durata mediană de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului

control). Proporția de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 8,8 (6,0- 13,0) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95 %) și de 3,2 (1,3- 7,6) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95 %) și 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranță 95 %) a fost de 0,7 (0,2 - 2,7) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1 - 4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control.

Combinând etapele controlate ale acestor studii și studiile de tip extins, deschise, în desfășurare și finalizate cu o durată mediană de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 pacienți și peste 26439 ani-pacienți de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip ne-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienți și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienți.

În experiența de după punerea pe piață, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienții cu poliartrită reumatoidă, a fost raportată o rată a afecțiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani tratament-pacienți. Rata raportată pentru cancerul cutanat de tip ne-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 ani tratament-pacienți (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9 % din pacienții tratați cu adalimumab și la 8,1 % din pacienții care au primit placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în săptămâna 24. Doi pacienți din cei 3441 tratați cu adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepato-biliare

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu poliartrita reumatoidă și cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 104 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 3,7 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,6 % dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani și la pacienți cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 6,1 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,3 % dintre pacienții din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creștere a ALT $\geq 3 \times$ LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la < 4 ani.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu boală Crohn și colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind de la 4 la 52 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSNs-a întâlnit la 0,9 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,9 % dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienți copii cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea și siguranța a două scheme de tratament de întreținere ajustate în funcție de greutate care au urmat tratamentului de inducție ajustat în funcție de greutate, pe o perioadă de până la

52 săptămâni, s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times$ LNS la 2,6 % (5/192) dintre toți pacienții din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la inițierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienți cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 24 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 1,8 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,8 % dintre pacienții din grupul de control.

Nicio creștere a ALT $\geq 3 \times$ LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu adalimumab (doze inițiale de 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni din săptămâna 4), la pacienți cu hidradenită supurativă cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 16 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 0,3 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,6 % dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate cu adalimumab cu durată de până la 80 săptămâni (doze inițiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1) la pacienți adulți cu uveită tratați cu adalimumab expunerea mediană a fost de 166,5 zile și respectiv de 105,0 zile la pacienții din grupul control, iar creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 2,4 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 2,4 % dintre pacienții din grupul control.

În studiul controlat de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă (N = 93), care a evaluat eficacitatea și siguranța unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni (N = 31) și ale unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână (N = 32), după administrarea dozei de inducție, stabilite în funcție de greutatea corporală, de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N = 63) sau a unei doze de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N = 30), s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN la 1,1 % (1/93) dintre pacienți.

În studiile clinice pentru toate indicațiile, pacienții cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici și, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii și au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficiență hepatică, precum și afecțiuni hepatice mai puțin severe, care pot preceda insuficiența hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulți, s-a observat o incidență mai mare a reacțiilor adverse legate de malignitate și de infecții grave atunci când se utilizează concomitent adalimumab și azatioprină/6-mercaptopurină în comparație cu utilizarea adalimumabului în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos, doză mai mare de aproximativ 15 ori față de doza recomandată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), codul ATC: L04AB04

Imraldi este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Adalimumab se leagă specific de TNF și neutralizează funcția biologică a TNF blocând interacțiunea acestuia cu receptorii TNF p55 și p75 de pe suprafața celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un IC_{50} de 0,1–0,2 nM).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu adalimumab, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanților de fază acută a inflamației (proteina C reactivă (CRP) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmaticice (IL-6), comparativ cu nivelurile inițiale. Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de adalimumab. Pacienții tratați cu adalimumab au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă și hidradenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu adalimumab. La pacienții cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamației la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNF α . La pacienții tratați cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidență dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrită reumatoidă

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3000 pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea și siguranța adalimumab în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienți au fost tratați o perioadă de până la 120 luni.

În studiul PR I au fost evaluați 271 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate, și la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg) dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În studiul PR II au fost evaluați 544 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg adalimumab subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de

26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificator de boală.

În studiul PR III au fost evaluați 619 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5-25 mg sau care manifestau intoleranță la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg/MTX din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți care nu mai fuseseră niciodată tratați cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În studiul PR V au fost evaluați 799 pacienți adulți, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienți netratați anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor precum și rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării adalimumab 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitentă cu metotrexat, adalimumab 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie și metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. La finalizarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă în care s-a administrat adalimumab 40 mg la două săptămâni pentru o perioadă de până la 10 ani.

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II și III și obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20 % în funcție de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile PR III și V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut ca obiectiv primar final și modificarea calității vieții.

Răspuns ACR

Procentul de pacienți tratați cu adalimumab care au obținut un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost consecvent în studiile PR I, II și III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 8.

Tabelul 8
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo-controlate
(Procentul de pacienți)

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

^a Studiul PR I la 24 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni, și studiul PR III la 24 și 52 săptămâni

^b 40 mg adalimumab administrate din două în două săptămâni

^c MTX = metotrexat

**p < 0,01, adalimumab față de placebo

- Nu este cazul

În studiile PR I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea medicilor și pacienților referitoare la activitatea bolii și la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) și valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienților care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluați, au menținut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienți care au fost randomizați cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 pacienți (75,4 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienți (63,2 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 41 pacienți (36 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 pacienți (79 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 pacienți (69,1 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 43 pacienți (53,1 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu adalimumab și tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienților tratați cu placebo și tratamentul standard (p < 0,001).

În studiile PR I-IV, pacienții tratați cu adalimumab atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât și ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la inițierea tratamentului.

În studiul PR V, în săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în săptămâna 104 (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9
Răspunsul ACR în cadrul studiului PR V
(Procentul de pacienți)

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

^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

În extensia deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Dintre cei 542 pacienți care au fost randomizați pentru adalimumab 40 mg la două săptămâni, 170 pacienți au continuat tratamentul cu adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 pacienți (90,6 %) au avut răspuns ACR 20; 127 pacienți (74,7 %) au avut răspuns ACR 50 și 102 pacienți (60,0 %) au avut răspuns ACR 70.

În săptămâna 52, 42,9 % din pacienții care au primit un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisiune clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6 % din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4 % din pacienții care au primit adalimumab în monoterapie. Tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisii a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat (p < 0,001) sau adalimumab în monoterapie (p < 0,001). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar (p = 0,447). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial pentru adalimumab în monoterapie sau pentru tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7 %) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienții tratați cu adalimumab au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular. La 6 și 12 luni pacienții care au primit adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 10).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienți, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menținută pe durata a 8 și 10 ani. Au fost evaluați radiografic, la 8 ani, 81 din 207 pacienți tratați inițial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Printre aceștia, 48 pacienți nu au demonstrat o evoluție a distrugerii structurale față de starea inițială, exprimată ca modificare în 0,5 sau mai puțin a scorului SSTm. La 10 ani, au fost evaluați radiologic 79 din 207 pacienți tratați inițial

cu adalimumab 40 mg la două săptămâni. Dintre aceștia, 40 de pacienți nu au arătat nicio evoluție a distrugerii structurale definită de o schimbare față de valoarea inițială, în SSTm de 0,5 sau mai puțin.

Tabelul 10
Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul studiului PR III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab /MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX- Adalimumab /MTX (interval ^b de siguranță 95 %)	Valoarea p
Scor Sharp total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
Scor JSN^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b intervale de siguranță de 95 % pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și adalimumab.

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

În studiul PR V, distrucția structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11
Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul studiului PR V

	MTX N = 257 (95 % interval de siguranță)	Adalimumab N = 274 (95 % interval de siguranță)	Adalimumab / MTX N = 268 (95 % interval de siguranță)	valoare p ^{-a}	valoare p ^{-b}	valoare p ^{-c}
Scor Sharp total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor 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 valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

După 52 și respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienților la care nu s-a observat progresie (modificare față de valoarea inițială a scorului Sharp total $\leq 0,5$) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu adalimumab și metotrexat (63,8 % și respectiv 61,2 %) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4 % și respectiv 33,5 %, $p < 0,001$) și grupul tratat cu adalimumab în monoterapie (50,7 %, $p < 0,002$ și respectiv 44,5 %, $p < 0,001$).

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienții randomizați inițial pentru metotrexat în monoterapie, pentru adalimumab în monoterapie și respectiv pentru tratament concomitent cu adalimumab/metotrexat, modificarea medie a scorului Sharp total modificat la nivelul anului al 10-lea față de valoarea inițială a fost de 10,8, 9,2 și respectiv 3,9. Proporțiile corespunzătoare de pacienți fără progresie radiografică au fost 31,3 %, 23,7 % și respectiv 36,7 %.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire–HAQ) în toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ față de situația inițială, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în studiul PR III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componenței fizice precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, așa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcțională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienților care au atins ameliorarea funcției motorii și au continuat tratamentul, au menținut ameliorarea până în săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip "deschis". Ameliorarea calității vieții a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 luni) și ameliorarea s-a menținut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătățirea indicelui de dizabilitate HAQ și componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare în tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat și adalimumab în monoterapie în săptămâna 52, îmbunătățire care s-a menținut până în săptămâna 104 ($p < 0,001$). La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă a studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

În două studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați cu adalimumab 40 mg, din două în două săptămâni, 393 pacienți cu spondilită anchilozantă activă (scorul mediu inițial al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost de 6,3 pentru toate grupurile) care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul obișnuit. 79 pacienți (20,1 %) au fost tratați concomitent cu medicamente antireumatice modificatoare de boală și 37 pacienți (9,4 %) au fost tratați cu glucocorticoizi. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de studiu deschis, timp în care pacienții au primit tratament cu adalimumab 40 mg administrat subcutanat din două în două săptămâni pentru încă 28 săptămâni. Subiecții ($n = 215$, 54,7 %) care nu au atins ASAS 20 în săptămâna 12, 16 sau 20, au primit adalimumab 40 mg săptămânal de la începutul perioadei de studiu deschis și s-a considerat ulterior în analiza statistică a studiului dublu orb ca fiind fără răspuns la tratament.

Într-un studiu SA I mai mare în care au fost înrolați 315 pacienți, rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a semnelor și simptomelor la pacienți cu spondilită anchilozantă tratați cu adalimumab comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în săptămâna 2 și s-a menținut timp de 24 săptămâni (Tabelul 12).

Tabelul 12
Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat-studiul I
Reducerea semnelor și simptomelor

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

***,** Semnificativ statistic la $p < 0,001$, $< 0,01$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo în săptămânile 2,12 și 24

^a Evaluare în spondilita anchilozantă

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienții tratați cu adalimumab au avut SF36 și indicele din chestionarul de evaluare a stării de sănătate (ASQoL) semnificativ îmbunătățite în săptămâna 12 și s-a menținut în săptămâna 24.

Evoluții similare (nu toate semnificative statistic) au fost observate într-un studiu SA II dublu-orb, randomizat, placebo-controlat la 82 pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți cu spondiloartrită axială fără dovadă radiologică de SA (nr-axSpA). În Studiul I nr-axSpA au fost evaluați pacienți cu nr-axSpA activă. Studiul II nr-axSpA este un studiu tip retragere tratament pentru pacienții cu nr-axSpA activă care au obținut remisie în timpul tratamentului deschis cu adalimumab.

Studiul I nr-axSpA

În Studiul I nr-axSpA, un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu o durată de 12 săptămâni, tratamentul cu adalimumab 40 mg, doza administrată din două în două săptămâni, a fost evaluat la 185 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu inițial al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost 6,4 pentru pacienții tratați cu adalimumab și 6,5 pentru cei cărora le-a fost administrat placebo), care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la ≥ 1 AINS ori o contraindicație pentru AINS.

Treizeci și trei pacienți (18 %) au fost tratați concomitent cu medicație antireumatică modificatoare de boală și 146 pacienți (79 %) cu AINS, la momentul inițial. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de extensie deschisă, timp în care pacienții au fost tratați cu adalimumab 40 mg, administrat subcutanat din două în două săptămâni, pe o perioadă adițională de până la 144 săptămâni.

Rezultatele din săptămâna 12 au arătat o îmbunătățire semnificativă a semnelor și simptomelor nr-axSpA activă, la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu cei cărora le-a fost administrat placebo (Tabelul 13).

Tabelul 13
Rezultate privind eficacitatea în studiul I nr-axSpA placebo-controlat

Dublu-orb răspuns în săptămâna 12	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 % ***
ASAS 20	31 %	52 % **
ASAS 5/6	6 %	31 % ***
ASAS remisie parțială	5 %	16 % *
BASDAI ^b 50	15 %	35 % **
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS boală inactivă	4 %	24 % ***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h RMN articulații sacroiliace ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN coloană vertebrală ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Evaluare conform Societății Internaționale de Spondiloartrită

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

^c Scor de activitate a spondilitei anchilozante

^d modificare medie față de valoarea inițială

^e N = 91 placebo și N = 87 adalimumab

^f Proteina C-Reactivă sensibilitate mare (mg/l)

^g N = 73 placebo și N = 70 adalimumab

^h Consorțiul de Cercetare pentru Spondiloartrită din Canada

ⁱ N = 84 placebo și adalimumab

^j N = 82 placebo și N = 85 adalimumab

***, **, *Semnificativ statistic la $p < 0,001$, $< 0,01$ și respectiv $< 0,05$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo.

În extensia deschisă, la pacienții tratați cu adalimumab a fost menținută îmbunătățirea semnelor și simptomelor până la săptămâna 156.

Oprirea inflamației

Îmbunătățirea semnificativă a semnelor de inflamație, măsurată prin hs-CRP și RMN atât la articulațiile sacroiliace cât și la coloana vertebrală, a fost menținută la pacienții tratați cu adalimumab până la săptămâna 156 și respectiv săptămâna 104.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Au fost evaluate calitatea vieții în relație cu sănătatea și starea fizică, utilizând chestionarele HAQ-S și SF-36. Comparativ cu placebo, adalimumab a arătat o îmbunătățire semnificativ statistică mai mare în scorul total HAQ-S și scorul componentei fizice SF-36 (SCF) de la momentul inițial până în săptămâna 12. Îmbunătățirea calității vieții și funcționalitatea articulară s-a menținut în timpul extensiei deschise până în săptămâna 156.

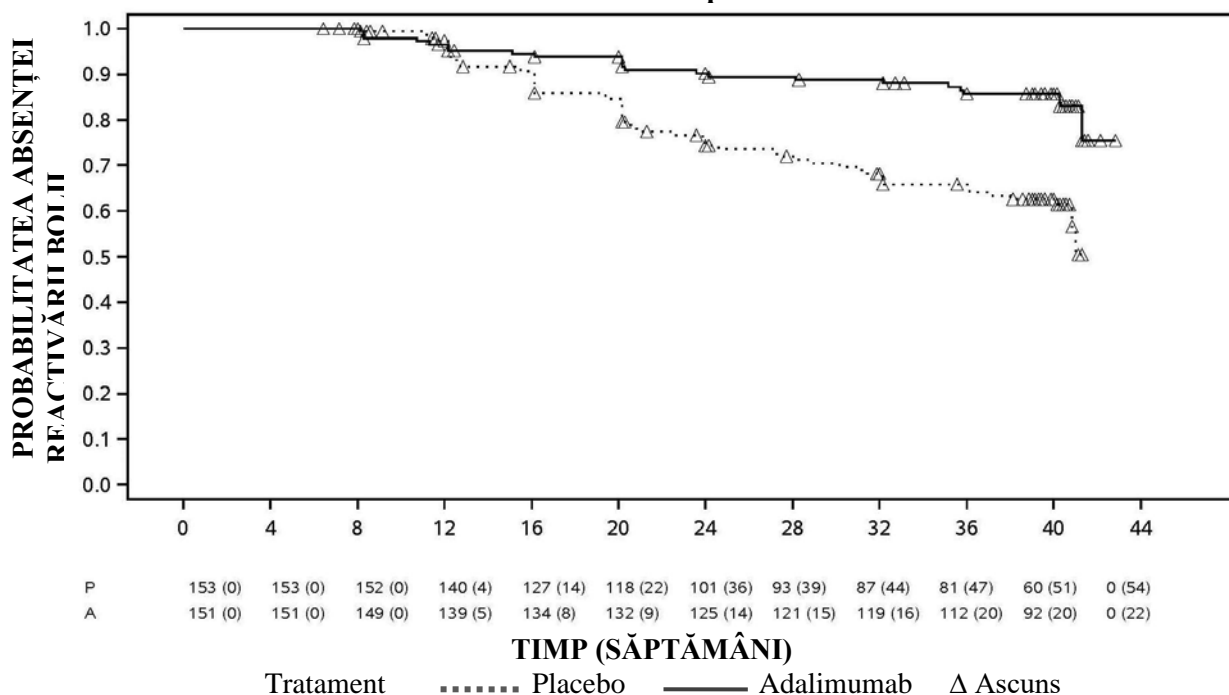
Studiul II nr-axSpA

În perioada deschisă a Studiului II nr-axSpA, au fost înrolați 673 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu inițial al activității bolii [BASDAI] a fost de 7,0) care au avut un răspuns inadecvat la ≥ 2 AINS sau o intoleranță sau contraindicație pentru AINS, timp în care au primit adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de 28 de săptămâni. Acești pacienți au avut, de asemenea, evidențe obiective ale inflamației articulațiilor sacroiliace sau ale coloanei vertebrale la examenul RMN sau valori crescute

ale PCR cu sensibilitate mare. Pacienții care au obținut remisie susținută timp de cel puțin 12 săptămâni (N=305) (ASDAS <1,3 în săptămânile 16, 20, 24 și 28) în timpul perioadei deschise au fost apoi randomizați pentru a primi fie un tratament continuu cu adalimumab 40 mg la două săptămâni (N = 152) fie placebo (N = 153) timp de încă 40 de săptămâni în perioada dublu-orb, placebo-controlată (durata totală a studiului este de 68 săptămâni). Subiecții la care s-a reactivat boala în perioada dublu-orb au primit tratament de salvare cu adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de cel puțin 12 săptămâni.

Obiectivul principal privind eficacitatea a fost procentul pacienților la care nu s-a reactivat boala până în săptămâna 68 de studiu. Reactivarea bolii a fost definită ca ASDAS $\geq 2,1$ la două vizite consecutive efectuate la interval de patru săptămâni. La un procent mai mare de pacienți tratați cu adalimumab nu s-a reactivat boala în timpul perioadei dublu-orb, comparativ cu cei tratați cu placebo (70,4% față de 47,1%, $p < 0,001$) (figura 1).

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la reactivarea bolii în studiul II nr-axSpA



Notă: P = Placebo (număr la risc (reactivare)); A = adalimumab (număr la risc (reactivare)).

Dintre cei 68 de pacienți din grupul alocat întreruperii tratamentului la care s-a reactivat boala, 65 de pacienți au terminat 12 săptămâni de tratament de salvare cu adalimumab, dintre care la 37 pacienți (56,9%) s-a obținut remisia (ASDAS <1,3) după 12 săptămâni de reluare a tratamentului deschis.

Până în Săptămâna 68, pacienții cărora li s-a administrat tratament continuu cu adalimumab au avut o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic a semnelor și simptomelor nr-axSpA active comparativ cu pacienții alocați grupului de întrerupere a tratamentului în timpul perioadei dublu-orb a studiului (Tabelul 14).

Tabelul 14
Răspunsul privind eficacitatea în perioada placebo-controlată în studiul II nr-axSpA

Dublu-orb răspuns în săptămâna 68	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a remisie parțială	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c boală inactivă	33,3%	57,2%***
Reactivare parțială ^d	64,1%	40,8%***

^a Evaluarea Societății internaționale de Spondilartită

^b Valoarea inițială este definită ca valoare inițială în perioada deschisă atunci când pacienții au boală activă.

^c Scorul de activitate al bolii spondilită anchilozantă

^d Reactivare parțială este definită ca ASDAS $\geq 1,3$ dar $< 2,1$ la 2 vizite consecutive.

***, ** Semnificativ statistic la $p < 0,001$ și respectiv $p < 0,01$, pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo.

Artrită psoriazică

În două studii clinice placebo-controlate, studiile APs I și II, efectuate la pacienți cu artrită psoriazică activă, forma moderată până la severă, s-a studiat administrarea a 40 mg adalimumab la fiecare două săptămâni. În studiul APs I, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați 313 pacienți adulți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, iar dintre aceștia aproximativ 50 % utilizau metotrexat. În studiul APs II, cu o durată de 12 săptămâni, au fost tratați 100 pacienți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul DMARD. La finalul ambelor studii, au fost înrolați 383 pacienți în studiul extins deschis, în care li s-a administrat adalimumab 40 mg la 2 săptămâni.

Nu există date suficiente în ceea ce privește eficacitatea adalimumab la pacienții cu artrită psoriazică asemănătoare spondilitei ankilopoetice, datorită numărului mic de pacienți evaluați.

Tabelul 15
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo-controlate privind artrita psoriazică (Procentul de pacienți)

Răspuns	Studiul APs I		Studiul APs II	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Săptămâna 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Săptămâna 24	15 %	57 %***	-	-
ACR 50				
Săptămâna 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Săptămâna 24	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
Săptămâna 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Săptămâna 24	1 %	23 %***	-	-

*** $p < 0,001$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo

* $p < 0,05$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo

- Nu este cazul

Răspunsurile ACR în studiul APs I au fost similare cu și fără tratament concomitent cu metotrexat. Răspunsurile ACR s-au menținut în studiul extins deschis până la 136 săptămâni.

În studiile cu privire la artrita psoriazică au fost controlate modificările radiologice. S-au efectuat radiografiile ale mâinii, încheieturilor mâinii și ale picioarelor în faza inițială și în săptămâna 24 în timpul perioadei dublu-orb atunci când pacienții utilizau adalimumab sau placebo și în săptămâna 48 atunci când toți pacienții erau în perioada deschisă cu adalimumab. A fost utilizat un Scor Sharp Total modificat (SSTm) care a inclus articulațiile interfalangiene distale (adică nu este identic cu SST utilizat pentru artrita reumatoidă).

Tratamentul cu adalimumab a redus rata progresiei modificărilor articulare periferice comparativ cu administrarea de placebo prin măsurarea schimbărilor de la faza inițială a scorului SSTm (media \pm DS) $0,8 \pm 2,5$ la grupul ce a utilizat placebo (în săptămâna 24) comparativ cu $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) la grupul tratat cu adalimumab (în săptămâna 48).

Din pacienții tratați cu adalimumab care nu au avut evoluție favorabilă radiologică de la faza inițială până în săptămâna 48 ($n = 102$), 84 % au continuat să nu prezinte evoluție favorabilă radiologică pe parcursul a 144 săptămâni de tratament.

Pacienții tratați cu adalimumab au demonstrat o îmbunătățire a activității fizice semnificativă statistic în săptămâna 24, conform testelor HAQ și Chestionarului Short Form Health (SF 36) comparativ cu cei care au utilizat placebo. Îmbunătățirea activității fizice a continuat în timpul extensiei deschise până în săptămâna 136.

Psoriazis

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienții adulți cu plăci cronice de psoriazis (cu interesare a BSA (Aria de suprafață corporală) ≥ 10 % și Indicele de Severitate a Suprafețelor de Psoriazis (PASI) ≥ 12 sau ≥ 10) care erau candidați la un tratament sistemic sau fototerapie. 73 % din pacienții înrolați în studiile I și II cu privire la psoriazis au utilizat anterior tratament sistemic sau fototerapie. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate și la pacienți adulți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și concomitent psoriazis palmar și/sau plantar care erau candidați la un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I (REVEAL) cu privire la psoriazis a evaluat 1212 pacienți pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienții au utilizat placebo sau adalimumab în doza inițială de 80 mg urmată, după o săptămână de la doza inițială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au atins cel puțin un PASI 75 (scorul PASI îmbunătățit cu cel puțin 75 % față de valoarea inițială), au intrat în Perioada B și au utilizat deschis 40 mg adalimumab la două săptămâni. Pacienții care au menținut un răspuns \geq PASI 75 în săptămâna 33 și au fost inițial randomizați cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizați în Perioada C să utilizeze 40 mg adalimumab la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 18,9 și scorul inițial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la „moderat” (au fost incluși 53 % din subiecți), la „sever” (41 %) și la „foarte sever” (6 %).

Studiul II (CHAMPION) a comparat eficacitatea și siguranța utilizării adalimumab la 271 pacienți față de utilizarea metotrexatului și placebo. Pacienții au utilizat placebo, o doză inițială de 7,5 mg metotrexat (MTX) și apoi doza a crescut până în săptămâna 12, până la doza maximă de 25 mg, sau o doză inițială de 80 mg adalimumab urmată de 40 mg la două săptămâni (la o săptămână după doza inițială) timp de 16 săptămâni. Nu sunt date disponibile privind comparația adalimumab și MTX peste 16 săptămâni de tratament. Pacienții care au utilizat MTX și care au atins un răspuns \geq PASI 50 în săptămâna 8 și/sau 12 nu au utilizat doze suplimentare crescute. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 19,7 și scorul inițial PGA a fost clasificat de la „ușor” (< 1 %), la „moderat” (48 %), la „sever” (46 %) și la „foarte sever” (6 %).

Pacienții care au participat în studiile de fază 2 și 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu extins, deschis în care adalimumab a fost administrat suplimentar pentru încă cel puțin 108 săptămâni.

În studiile I și II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienților care au atins un răspuns PASI 75 de la inițiere până în săptămâna 16 (vezi tabelele 16 și 17).

Tabelul 16
Studiul I (REVEAL) psoriazis
Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N = 398 n (%)	40 mg Adalimumab la două săptămâni N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: normal/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procentul pacienților care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie

^b p < 0,001, adalimumab versus placebo

Tabelul 17
Studiul II (CHAMPION) psoriazis
Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	40 mg adalimumab la două săptămâni N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: normal/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumab versus placebo

^b p < 0,001 adalimumab versus metotrexat

^c p < 0,01 adalimumab versus placebo

^d p < 0,05 adalimumab versus metotrexat

În studiul I cu privire la psoriazis, 28 % din pacienții care au răspuns PASI 75 și au fost re-randomizați cu placebo în săptămâna 33 comparativ cu 5 % care au continuat adalimumab, p < 0,001, au fost calificați cu “pierderea răspunsului corespunzător” (scorul PASI după săptămâna 33 și în sau înainte de săptămâna 52 a avut ca rezultat un răspuns < PASI 50 față de valoarea inițială cu o creștere minimă de 6 puncte a scorului PASI față de săptămâna 33). 38 % (25/66) și 55 % (36/66) din pacienții care au pierdut răspunsul corespunzător după re-randomizare cu placebo, care apoi au fost înrolați în studiul extensiv deschis, au avut răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de re-tratament.

În studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienți care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 săptămâni și au continuat tratamentul cu adalimumab într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți a fost 74,7 % și respectiv 59 %. Într-o analiză în care toți pacienții care au fost scoși din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost considerați non-responsivi, PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți au fost 69,6 % și respectiv 55,7 %, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 pacienți care au răspuns la tratament în mod constant au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere și de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului inițial PGA la „moderat” sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat rebound în timpul perioadei de

întrerupere a tratamentului. 76,5 % (218/285) dintre pacienții care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „ușor” sau „minim”, indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1 % [123/178] dintre pacienții a căror simptomatologie a recidivat și respectiv 88,8 % [95/107] dintre pacienții a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranței similar în timpul perioadei de reluare a tratamentului cu cel din perioada de întrerupere a tratamentului.

A fost demonstrată prin DLQI (Indice Dermatologic privind Calitatea Vieții) o îmbunătățire semnificativă în săptămâna 16 față de faza inițială, comparativ cu placebo (studiul I și II) și cu MTX (studiul II). În studiul I, îmbunătățirea scorurilor componentelor fizice și mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparație cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4 % (93/349) și 37,8 % (132/349) dintre pacienții cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal datorită răspunsului PASI sub 50 %, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 și respectiv 24.

În studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 72 pacienți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și psoriazis palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg adalimumab, urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo pentru 16 săptămâni. În săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat adalimumab au obținut un răspuns PGA „fără leziuni” sau „cu leziuni minime” pentru mâini și/sau picioare comparativ cu pacienții care au utilizat placebo (30,6 %, respectiv 4,3 % [p = 0,014]).

În studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 18). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA ≥ 10 % (60 % dintre pacienți) și BSA < 10 % și ≥ 5 % (40 % dintre pacienți)).

Tabelul 18
Studiul IV pentru psoriazis, rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 săptămâni

Obiectiv final	Săptămâna 16 Controlat - placebo		Săptămâna 26 Controlat - placebo		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N = 109	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire ≥ 2 unități (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001; adalimumab vs. placebo

În săptămâna 26, la pacienții tratați cu adalimumab s-au observat îmbunătățiri semnificative statistic comparativ cu placebo ale Indicelui Dermatologic privind calitatea vieții (DLQI).

Hidradenită supurativă

Eficacitatea și siguranța adalimumab au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, comparativ cu placebo și într-un studiu deschis extins la pacienți adulți cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă care au avut intoleranță, au avut o contraindicație sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puțin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienții din studiile HS-I și HS-II au avut Stadiul II sau III Hurley de boală cu cel puțin 3 abcese sau noduli inflamatori.

Studiul HS-I (PIONEER I) a evaluat 307 pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 160 mg în săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu săptămâna 4 până în săptămâna 11. În timpul studiului nu a fost permisă utilizarea concomitentă de antibiotice. După 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizați în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, adalimumab 40 mg la două săptămâni sau placebo din săptămâna 12 până în săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, în perioada B.

Studiul HS-II (PIONEER II) a evaluat 326 de pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu săptămâna 4 până la săptămâna 11. În timpul studiului, 19,3 % dintre pacienți au continuat tratamentul inițial cu antibiotice pe cale orală. După 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizați în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, adalimumab 40 mg la două săptămâni sau placebo din săptămâna 12 până în săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească placebo în Perioada B.

Pacienții participanți la studiile HS-I și HS-II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-un studiu deschis extins în care adalimumab 40 mg a fost administrat în fiecare săptămână. Expunerea medie la întreaga populație tratată cu adalimumab a fost de 762 zile. Pe parcursul celor 3 studii, pacienții au utilizat zilnic antiseptice topice pentru spălare.

Răspuns clinic

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii și prevenirea agravării abceselor și a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puțin 50 % a numărului total de abcese și de noduli inflamatorii, cu nicio creștere a numărului de abcese și nicio creștere a numărului de drenaje ale fistulei față de valoarea inițială). Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de Evaluare Numerică la pacienții care au fost înrolați în studiu având un scor inițial de 3 sau mai mare, pe o scală de 11 puncte.

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu adalimumab a atins HiSRC comparativ cu placebo. În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS (vezi Tabelul 19). La pacienții tratați cu adalimumab s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 19
Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, studiile I și II pentru HS

	HS studiul I		HS studiul II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal
Răspuns clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC)^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % reducere a durerii cutanate^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**

* p < 0,05, **p < 0,001, adalimumab comparativ cu placebo

^a Dintre toți pacienții randomizați.

^b Dintre pacienții cu un scor inițial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS ≥ 3, pe Scala de Evaluare Numerică 0 – 10; 0 = fără durere cutanată, 10 = cea mai intensă durere cutanată care poate fi imaginată.

Tratamentul cu adalimumab 40 mg în fiecare săptămână a redus semnificativ riscul de agravare a abceselor și drenajul fistulelor. În primele 12 săptămâni ale studiilor HS-I și HS-II, procente de aproximativ două ori mai mari de pacienți din grupul placebo au prezentat agravare a abceselor (23,0 % comparativ cu respectiv 11,4 %) și drenajul fistulelor (30,0 % comparativ cu respectiv 13,9 %), comparativ cu cei din grupul adalimumab.

În săptămâna 12 față de momentul inițial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calității vieții legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieții (DLQI, studiile HS-I și HS-II), ale satisfacției globale a pacientului față de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacție a pacientului – legat de medicamente (TSQM; studiile HS-I și HS-II), precum și ale sănătății fizice, măsurată prin scorul componentei fizice a SF-36 (studiul HS-I).

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg pe săptămână în săptămâna 12, rata HiSRC în săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat adalimumab săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 20).

Tabelul 20
Procentul pacienților^a care au atins HiSRC^b în săptămânile 24 și 36 după schimbarea tratamentului de la adalimumab administrat săptămânal în săptămâna 12

	Placebo (întrerupere tratament) N = 73	Adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni N = 70	Adalimumab 40 mg săptămânal N = 70
Săptămâna 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Săptămâna 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Pacienți cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament

^b Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absența oricărei ameliorări s-a solicitat ieșirea din studii și au fost numărați ca pacienți fără răspuns la tratament

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în săptămâna 12 și care au primit tratament săptămânal continuu cu adalimumab, rata HiSRC a fost de 68,3 % în săptămâna 24 și de 65,1 % în

săptămâna 96. Tratamentele pe perioade mai lungi cu adalimumab 40 mg săptămânal nu au evidențiat noi aspecte legate de siguranță.

Printre pacienții al căror tratament cu adalimumab a fost întrerupt în săptămâna 12 în studiile HS-I și HS-II, la 12 săptămâni după reintroducerea adalimumabului 40 mg săptămânal, rata HiSRC a revenit la niveluri similare cu cele observate înainte de întrerupere (56,0 %).

Boală Crohn

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate la peste 1500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii placebo-controlate, dublu-orb, randomizate. Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare și 80 % din pacienți au primit în continuare cel puțin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC < 150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) și studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizați 299 pacienți fără antagoniști TNF; placebo în săptămâna 0 și 2, 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 și 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2. În studiul BC II, 325 pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studii și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menținerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienți au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 8.

Inducerea remisiei și ratele răspunsului din studiile BC I și BC II sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21
Inducerea remisiei clinice și răspunsul
(Procentul pacienților)

	Studiul BC I: pacienți care nu au primit infliximab			Studiul BC II: pacienți care au primit anterior infliximab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Răspuns clinic (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor adalimumab *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de inițiere cu 160/80 mg și 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacții adverse.

În studiul BC III, în săptămâna 4, 58 % (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48 % au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 22.

Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

În săptămâna 56, s-a observat o scădere semnificativă statistic a numărului de spitalizări cauzate de boală și a numărului de intervenții chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 22
Mentținerea remisiei clinice și răspunsul
(Procentul pacienților)

	Placebo	40 mg Adalimumab la două săptămâni	40 mg Adalimumab săptămânal
Săptămâna 26	N = 170	N = 172	N = 157
Remisie clinică	17 %	40 %*	47 %*
Răspuns clinic (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de > = 90 zile ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Săptămâna 56	N = 170	N = 172	N = 157
Remisie clinică	12 %	36 %*	41 %*
Răspuns clinic (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de > = 90 zile	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

** p < 0,02 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

^a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43 % dintre pacienții care au primit în continuare adalimumab, au răspuns până în săptămâna 12, comparativ cu 30 % dintre pacienții care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienți care nu au răspuns până în săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului până în săptămâna 12. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct 4.2).

117 din 276 pacienți din studiul BC I și 272 din 777 pacienți din studiile BC II și III au fost monitorizați pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis cu adalimumab. 88 și respectiv 189 pacienți au continuat să fie în remisie clinică. La 102 și respectiv 233 pacienți s-a menținut răspunsul clinic (CR-100).

Calitatea vieții

În studiile BC I și BC II, îmbunătățirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamației specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în săptămâna 4 la pacienții randomizați cu adalimumab 80/40 mg și 160/80 mg, comparativ cu placebo și a fost semnalată, de asemenea, în studiul BC III, în săptămâna 26 și 56 la pacienții din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Colita ulcerativă

În studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, au fost evaluate siguranța și eficacitatea utilizării dozelor multiple de adalimumab la pacienți adulți cu colită ulcerativă acută forma moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3).

În studiul UC-I, 390 pacienții randomizați care nu au utilizat anterior tratament cu antagoniști TNF, li s-a administrat fie placebo în săptămâna 0 și 2, o doză adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2, fie o doză adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. După săptămâna 2, pacienții din ambele brațe cu adalimumab au utilizat 40 mg o dată la două săptămâni. Remisia clinică (definită ca scor Mayo ≤ 2 , cu niciun subscor > 1) a fost evaluată în săptămâna 8.

În studiul UC-II, 248 pacienți au utilizat adalimumab 160 mg în săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 și, după aceea, 40 mg o dată la două săptămâni, și 246 pacienți au utilizat placebo. Rezultatele clinice pentru inițierea remisiei au fost evaluate în săptămâna 8 și pentru menținerea remisiei în săptămâna 52.

În studiul UC-I (18 % versus 9 % respectiv, $p = 0,031$) și studiul UC-II (17 % versus 9 % respectiv, $p = 0,019$), pacienții cărora li s-a administrat la inițiere adalimumab 160/80 mg au obținut remisie clinică versus placebo în săptămâna 8 într-un procent mai mare semnificativ statistic. În studiul UC-II, numărul pacienților care au utilizat tratament cu adalimumab 21/41 (51 %) și care erau în remisie în săptămâna 8, au fost în remisie și în săptămâna 52.

Rezultatele studiului UC-II pentru populația totală sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23
Răspuns, remisie și vindecarea mucoasei în studiul UC-II
(Procentul pacienților)

	Placebo	Adalimumab 40 mg la două săptămâni
Săptămâna 52	N = 246	N = 248
Răspuns clinic	18 %	30 %*
Remisie clinică	9 %	17 %*
Vindecarea mucoasei	15 %	25 %*
Remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Săptămâna 8 și 52		
Răspuns susținut	12 %	24 %**
Remisie susținută	4 %	8 %*
Vindecarea mucoasei susținută	11 %	19 %*

Remisia clinică este scor Mayo ≤ 2 cu niciun subscor > 1 ;

Răspunsul clinic reprezintă scăderea scorului Mayo cu ≥ 3 puncte și ≥ 30 % față de valoarea inițială, plus scăderea subscorului de sângerare rectală [SSR] cu ≥ 1 sau o valoare absolută a SSR de 0 sau 1;

* $p < 0,05$ pentru adalimumab *versus* perechilor de comparație placebo

** $p < 0,001$ pentru adalimumab *versus* perechilor de comparație placebo

^a Pentru aceia care au utilizat inițial corticosteroizi

Dintre acei pacienți care în săptămâna 8 au avut un răspuns clinic, în săptămâna 52, 47 % au răspuns la tratament, 29 % au fost în remisie, 41 % au avut mucoasa intestinală vindecată și 20 % au fost în remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile.

În studiul UC-II, aproximativ 40 % dintre pacienți nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF infliximab. Eficacitatea adalimumab la acei pacienți a fost scăzută comparativ cu cea la pacienții care nu au utilizat anterior anti-TNF. Din numărul pacienților care nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF, 3 % a obținut remisia în săptămâna 52 în grupul care a utilizat placebo și 10 % în grupul tratat cu adalimumab.

Pacienții din studiile UC- I și UC-II au avut opțiunea să fie înrolați într-un studiu deschis extins pe termen lung (UC III). După 3 ani de tratament cu adalimumab, 75 % (301/402) au continuat să fie în remisie clinică conform scorului parțial Mayo.

Rata spitalizării

Pe perioada a 52 săptămâni, în studiile UC-I și UC-II s-au observat rate scăzute ale spitalizării din orice cauze și legate de CU pentru brațul de pacienți tratați cu adalimumab comparativ cu brațul de pacienți tratați cu placebo. În grupul pacienților tratați cu adalimumab, numărul spitalizărilor din orice cauze a fost 0,18 pe an-pacient comparativ cu 0,26 pe an-pacient în grupul de pacienți tratați cu placebo și cifrele corespunzătoare pentru spitalizările legate de CU au fost de 0,12 pe an-pacient comparativ cu 0,22 pe an-pacient.

Calitatea vieții

În studiul UC-II, tratamentul cu adalimumab a avut ca rezultat îmbunătățirea scorului Chestionarului Bolilor Inflamatorii Intestinale (IBDQ).

Uveită

În două studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea adalimumab la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, non-infecțioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau adalimumab cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

Studiul UV I a evaluat 217 pacienți cu uveită activă chiar dacă au primit tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Toți pacienții au primit la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru controlul bolii. Pacienții au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în săptămâna 19.

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost 'timpul până la apariția eșecului la tratament'. Eșecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie și/sau leziunile vasculare inflamatorii retiniene, celularitatea camerei anterioare (CA), corpului vitros (CV) și acuitatea vizuală optimă corectată (AVCO).

Pacienții care au terminat Studiul UV I și UV II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-o extensie a unui studiu necontrolat pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 de săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue utilizarea medicamentului de studiu după săptămâna 78 până când au putut avea acces la adalimumab.

Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul 24). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2).

Tabelul 24
Timpul până la apariția eșecului la tratament în studiile UV I și UV II

Analiză tratament	N	Eșec N (%)	Timp median până la eșec (luni)	IR ^a	IC 95 % pentru IR ^a	Valoarea p ^b
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36,0,70	<0,001
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39,0,84	0,004

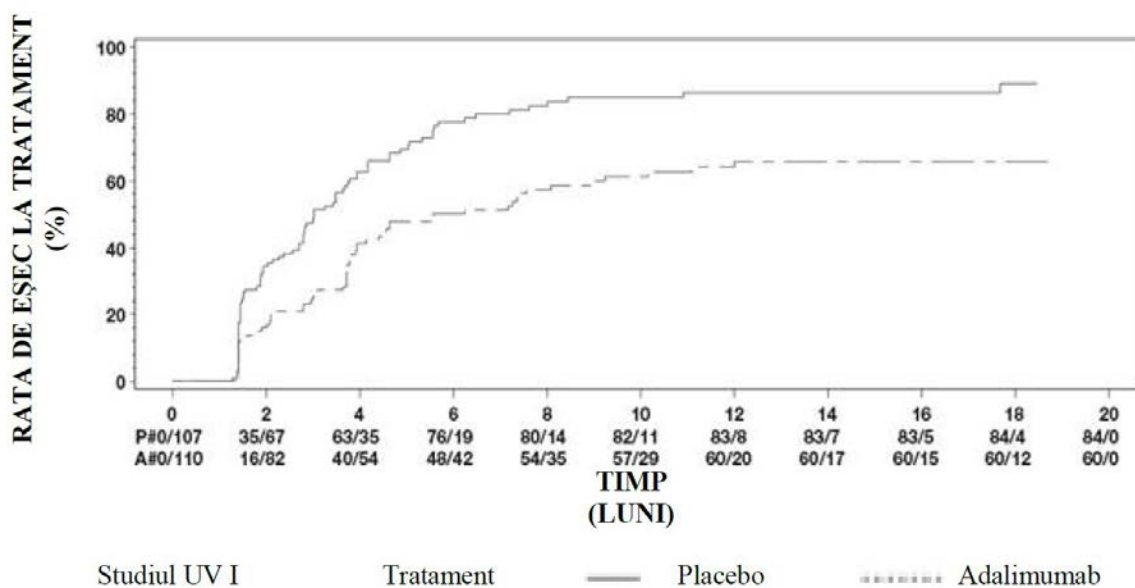
Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

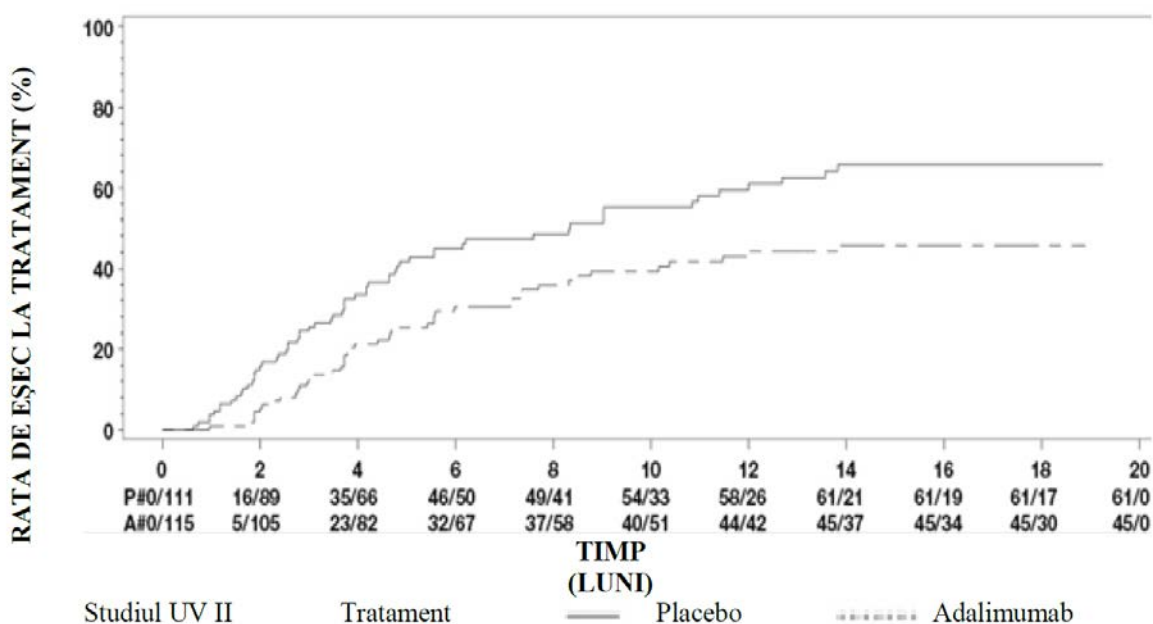
^aIR (indice de risc) pentru adalimumab, comparativ cu placebo, cu privire la reducerea proporțională a riscului, având ca factor tratamentul

^bValoare p bilaterală din testul de tip log rank.

^cNE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate dintre subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 2
Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I) sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II)





Notă: P# = Placebo (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc); A# = Adalimumab (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc).

În studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eșecului la tratament, diferențe semnificative statistic în favoarea adalimumab comparativ cu placebo. În studiul UV II, s-au observat diferențe semnificative statistic doar pentru acuitatea vizuală, dar celelalte componente au fost din punct de vedere numeric în favoarea adalimumab.

Din cei 424 subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a studiilor UV I și UV II, 60 subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomie) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74%) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3%) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA $\leq 0,5 +$, CV $\leq 0,5 +$) utilizând concomitent corticosteroizi în doze $\leq 7,5$ mg pe zi iar 178 (66,2%) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78 AVCO a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorare < 5 litere) la 88,6% din cazuri. Datele după Săptămâna 78 au fost în general în concordanță cu aceste rezultate, dar numărul de subiecți înrolați a scăzut după această dată. În general, dintre pacienții care au întrerupt studiul, 18% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieții

Rezultatele raportate de către pacienți cu privire la funcția vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric, cu diferențe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală și scorul total și, în studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general și sănătatea mintală. În studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică și, în studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică și vederea de aproape.

Imunogenitate

În timpul tratamentului cu adalimumab se pot dezvolta anticorpi împotriva adalimumabului. Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezența anticorpilor anti-adalimumab și apariția evenimentelor adverse.

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AIJp)

Siguranța și eficacitatea adalimumabului la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară activă sau în curs, care au avut o varietate de debut a AJI (cel mai frecvent poliartrită cu factor reumatoid negativ sau pozitiv și oligoartrită extinsă) au fost evaluate în două studii (AIJp I și II).

AIJp I

Au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării adalimumabului într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincluzere deschisă (OL LI) pacienții au fost împărțiți în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) și grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienții din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puțin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienții au primit doza nemodificată de medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toți pacienții au primit adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg, la două săptămâni, timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă, doza minimă, mediană și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 25.

Tabelul 25
Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI

Grup de vârstă	Număr de pacienți la faza inițială N (%)	Doza minimă, mediană și maximă
4-7 ani	31 (18,1)	10, 20 și 25 mg
8-12 ani	71 (41,5)	20, 25 și 40 mg
13-17 ani	69 (40,4)	25, 40 și 40 mg

Pacienții care au avut răspuns ACR 30 pediatric în săptămâna 16 au îndeplinit condițiile să fie randomizați în faza dublu orb (DO) și au primit fie adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg fie placebo, o dată la două săptămâni timp de 32 săptămâni suplimentare, sau până la reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutățirea cu ≥ 30 % de la faza inițială a ≥ 3 din 6 criterii ale scorului ACR pediatric, ≥ 2 articulații active și o îmbunătățire cu > 30 % a cel mult 1 din 6 criterii. După 32 săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienții au îndeplinit condițiile să fie înrolați în faza deschisă prelungită.

Tabelul 26
Răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI forma poliarticulară

Stadiu	MTX		Fără MTX	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultatele eficacității				
Dublu orb 32 săptămâni	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reactivarea bolii la sfârșitul celor 32 săptămâni ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Timp median până la reactivarea bolii	> 32 săptămâni	20 săptămâni	> 32 săptămâni	14 săptămâni

^a Răspuns ACR 30/50/70 pediatric în săptămâna 48 semnificativ mai mare față de cel al pacienților din grupul placebo.

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Printre pacienții care au răspuns în săptămâna 16 (n = 144), răspunsul ACR 30/50/70/90 pediatric s-a menținut până la șase ani, în faza deschisă, la pacienții care au primit adalimumab pe parcursul studiului. În total 19 subiecți, dintre care 11 din grupul de vârstă între 4 și 12 ani la momentul inițierii și 8 din grupul de vârstă între 13 și 17 ani la momentul inițierii, au primit tratament timp de 6 ani sau mai mult.

În general, răspunsurile au fost mai bune și doar la câțiva pacienți au apărut anticorpii atunci când au utilizat tratament asociat adalimumab cu MTX, în comparație cu adalimumab în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă utilizarea adalimumabului în asociere cu MTX și utilizarea adalimumabului în monoterapie la pacienții pentru care utilizarea MTX nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

AIIp II

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 copii (cu vârsta între 2 și 4 ani, sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienților li s-a administrat adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecție subcutanată timp de cel puțin 24 săptămâni. În timpul studiului, majoritatea pacienților a utilizat concomitent metotrexat, și s-a raportat că mai puțini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În săptămâna 12 și săptămâna 24, răspunsul PedACR 30 a fost 93,5 % și respectiv 90 %, utilizând datele observate. Procentul pacienților cu PedACR 50/70/90 în săptămâna 12 și săptămâna 24 a fost 90,3 %/61,3 %/38,7 % și respectiv 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Printre cei care au răspuns (ACR pediatric 30) în săptămâna 24 (n = 27 din 30 de pacienți), în faza extinsă deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 de pacienți au fost tratați timp de 60 săptămâni sau mai mult.

Artrită asociată entezitei

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienți copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienții au fost randomizați să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb

a fost urmată de o perioadă deschisă, timp în care pacienții au utilizat adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni, timp de încă 192 săptămâni. Criteriul final principal a fost cât s-a modificat procentual de la Faza inițială până în săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulațiilor care au pierdut mobilitatea plus și/sau sensibilitate) care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6 % (modificare mediană procentuală -88,9 %) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6 (modificare mediană procentuală -50 %) la pacienții care au primit placebo. Îmbunătățirea în ceea ce privește numărul de articulații active cu artrită s-a menținut pe întreaga perioadă deschisă până în săptămâna 156 pentru 26 din 31 pacienți (84 %) din grupul adalimumab care au rămas în studiu. Deși nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienților au demonstrat o îmbunătățire clinică a criteriilor finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulații atribuite, numărul articulațiilor umflate, răspuns PedACR 50 și răspuns PedACR 70.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea adalimumab a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un scor de evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau > 20 % interesare a suprafeței corporale (BSA) sau > 10 % interesare BSA cu leziuni foarte groase, sau PASI ≥ 20 , sau PASI ≥ 10 cu interesare facială, genitală sau palmară/plantară relevantă clinic) care nu au răspuns corespunzător la tratament topic și helioterapie sau fototerapie.

Pacienților li s-a administrat adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 40 mg), 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 20 mg), sau metotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg săptămânal (până la 25 mg). În săptămâna 16, mai mulți pacienți randomizați la adalimumab 0,8 mg/kg au avut răspuns pozitiv de eficacitate (de exemplu PASI 75) decât cei randomizați la 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 27
Rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți

	MTX ^a	Adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: normal/minim ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotrexat

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX

Pacienții care au obținut PASI 75 și PGA normal sau minim au întrerupt tratamentul timp de până la 36 săptămâni și au fost monitorizați pentru pierderea controlului asupra bolii (adică o agravare a PGA cu cel puțin 2 grade). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni pentru încă 16 săptămâni și ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9 % (15 din 19 subiecți) și PGA normal sau minim de 52,6 % (10 din 19 subiecți).

În perioada deschisă a studiului, răspunsurile PASI 75 și PGA normal sau minim au fost menținute timp de până la încă 52 săptămâni fără noi semnale privind siguranța.

Hidradenită supurativă la adolescenți

Nu s-a desfășurat niciun studiu clinic cu adalimumab la pacienții adolescenți cu HS. Eficacitatea utilizării adalimumab în tratamentul pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită bazându-se pe eficacitatea demonstrată și pe relația expunere-răspuns la pacienții adulți cu HS și pe probabilitatea că evoluția bolii, fiziopatologia și efectele medicamentului sunt substanțial similare cu cele ale pacienților adulți la aceleași niveluri de expunere. Siguranța dozei de adalimumab recomandată la populația de

adolescenți cu HS se bazează pe profilul de siguranță al adalimumab în toate indicațiile, atât la pacienții adulți cât și la pacienții adolescenți, la doze similare sau la doze administrate cu o frecvență mai mare (vezi pct 5.2).

Boală Crohn la copii

Adalimumabul a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului de inducție și de întreținere cu doze în funcție de greutatea corporală (< 40 kg sau ≥ 40 kg) la 192 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn (BC) moderată până la severă, definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor > 30. Era necesar ca pacienții să nu fi răspuns la tratamentul convențional (inclusiv un corticosteroid și/sau un imunomodulator) pentru BC. De asemenea, pacienții puteau să fi prezentat anterior pierdere a răspunsului sau să aibă intoleranță la infliximab.

Toți pacienții au primit tratament de inducție deschis, cu o doză în funcție de greutatea lor corporală inițială: 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 pentru pacienții ≥ 40 kg și 80 mg și 40 mg, respectiv, pentru pacienții < 40 kg.

În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în funcție de greutatea corporală la timpul respectiv, să le fie administrată fie doza redusă, fie doza standard de întreținere, după cum este prezentat în Tabelul 28.

Tabelul 28
Tratament de întreținere

Greutatea pacientului	Doză redusă	Doză standard
< 40 kg	10 mg la două săptămâni	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	20 mg la două săptămâni	40 mg la două săptămâni

Rezultatele eficacității

Criteriul principal final de evaluare a fost remisia clinică în săptămâna 26, definită ca scorul IABC ≤ 10.

Remisia clinică și răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC cu cel puțin 15 puncte față de valoarea inițială) sunt prezentate în Tabelul 29. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 30.

Tabelul 29
Studiul BC la copii
Remisie clinică și răspuns IABC

	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95	Valoare p*
Săptămâna 26			
Remisie clinică	38,7 %	28,4 %	0,075
Răspuns clinic	59,1 %	48,4 %	0,073
Săptămâna 52			
Remisie clinică	33,3 %	23,2 %	0,100
Răspuns clinic	41,9 %	28,4 %	0,038

* valoare p pentru doza standard de comparație *versus* doza redusă.

Tabelul 30
Studiul BC la copii

Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare și remisia fistulei

	Doza standard 40/20 mg la două săptămâni	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni	Valoare p¹
Întreruperea corticosteroizilor	N = 33	N = 38	
Săptămâna 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Săptămâna 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Întreruperea medicamentelor imunomodulatoare²	N = 60	N = 57	
Săptămâna 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistulei³	N = 15	N = 21	
Săptămâna 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Săptămâna 52	40 %	23,8 %	0,303

¹ valoarea p pentru doza standard de comparație *versus* doza redusă.

² Tratamentul cu medicamente imunosupresante a putut fi întrerupt numai în sau după săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului, dacă pacientul a întrunit criteriul de răspuns clinic.

³ Definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul inițial la cel puțin 2 vizite consecutive post-inițiale

Creșteri semnificative statistic (ameliorare) față de valorile inițiale în săptămâna 26 și 52 în Indicele de Masă Corporală și viteza de creștere în înălțime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

Ameliorări statistice și clinice semnificative față de valorile inițiale au fost de asemenea observate în ambele grupuri de tratament pentru parametri de calitate a vieții (inclusiv IMPACT III).

O sută de pacienți (n=100) din studiul BC la copii și adolescenți au continuat într-un studiu deschis de extensie pe termen lung. După 5 ani de tratament cu adalimumab, 74,0 % (37/50) din cei 50 pacienți rămași în studiu au continuat să fie în remisiune clinică și 92,0 % (46/50) din pacienți au continuat să aibă un răspuns clinic conform IABC.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care au intoleranță la tratamentul convențional. Aproximativ 16% dintre pacienții din studiu nu au răspuns la tratamentul anti-TNF anterior. Pacienților cărora li s-au administrat corticosteroizi la înscriere li s-a permis să reducă tratamentul cu corticosteroizi după Săptămâna 4.

În perioada de inducție a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi tratament cu adalimumab în regim dublu-orb la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2; sau o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. Ambele grupuri au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a designului studiului, ceilalți 16 pacienți care s-au înscris în perioada de inducție au primit tratament în regim deschis cu adalimumab la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și ≥ 30% față de valoarea inițială) au fost randomizați

în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu adalimumab la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni. Înainte de modificarea designului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

Reactivarea bolii a fost definită ca o creștere a PMS de cel puțin 3 puncte (la pacienții cu PMS de 0 până la 2 în Săptămâna 8), de cel puțin 2 puncte (la pacienții cu PMS de 3 până la 4 în Săptămâna 8) sau de cel puțin 1 punct (la pacienții cu PMS de 5 până la 6 în Săptămâna 8).

Pacienții care au îndeplinit criteriile pentru reactivarea bolii în sau după Săptămâna 12 au fost randomizați pentru a primi o doză de re-inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) sau o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) și au continuat să primească ulterior doza de întreținere respectivă.

Rezultatele privind eficacitatea

Criteriile finale primare de evaluare a studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8. Ratele de remisie clinică conform PMS în Săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de adalimumab în regim dublu-orb sunt prezentate în Tabelul 31.

Tabelul 31
Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Adalimumab^a maximum 160 mg în săptămâna 0/Placebo în săptămâna 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} maximum 160 mg în săptămâna 0 și săptămâna 1 N = 47
Remisie clinică	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare		

În Săptămâna 52, remisia clinică conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, răspunsul clinic conform FMS (definit ca o scădere a scorului Mayo ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, vindecarea mucoasei (definită ca subscor endoscopic Mayo ≤ 1) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, remisia clinică conform FMS la pacienții în remisie în Săptămâna 8 și proporția subiecților în remisie fără corticosteroizi conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții care au primit doze de întreținere de adalimumab în regim dublu-orb de maximum 40 mg la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de maximum 40 mg în fiecare săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 32).

Tabelul 32
Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Adalimumab^a maximum 40 mg la două săptămâni N = 31	Adalimumab^b maximum 40 mg în fiecare săptămână N = 31
Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în săptămâna 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8 ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână ^c La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Criteriile de evaluare exploratorie suplimentare privind eficacitatea au inclus răspunsul clinic conform Indexului de activitate al colitei ulcerative la copii și adolescenți (PUCAI) (definit ca o scădere a PUCAI \geq 20 de puncte față de valoarea inițială) și remisia clinică conform PUCAI (definită ca PUCAI < 10) în Săptămâna 8 și Săptămâna 52 (Tabelul 33).

Tabelul 33
Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Adalimumab^a maximum 160 mg în săptămâna 0/ Placebo în săptămâna 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} maximum 160 mg în săptămâna 0 și săptămâna 1 N = 47
Remisie clinică conform PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Săptămâna 52	
	Adalimumab^d maximum 40 mg la două săptămâni N = 31	Adalimumab^e maximum 40 mg în fiecare săptămână N = 31
Remisie clinică conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare Nota 3: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Dintre pacienții tratați cu adalimumab care au primit tratament de re-inducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33%) au obținut un răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu adalimumab. S-au observat creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale vitezei de creștere în înălțime la grupurile tratate cu adalimumab și creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale indicelui de masă corporală la subiecții cărora li s-a administrat o doză mare de întreținere de maximum 40 mg (0,6 mg/kg) în fiecare săptămână.

Uveită la copii

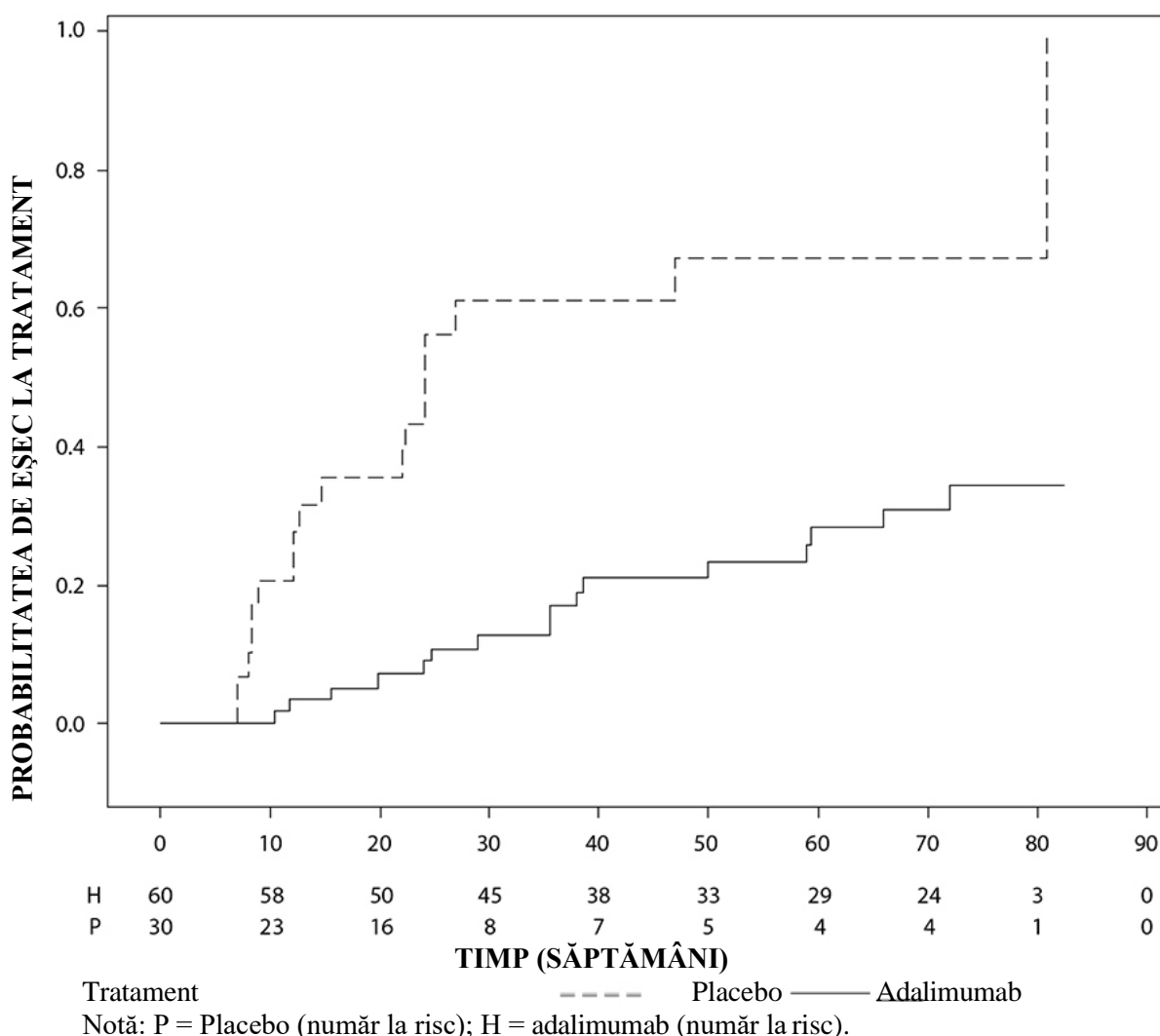
Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 pacienți copii cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI activă asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienții au primit fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau < 30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau \geq 30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat.

Obiectivul primar a fost „timpul până la apariția eșecului la tratament”. Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea comorbidităților oculare susținute sau agravarea comorbidităților oculare, utilizarea neautorizată a medicamentelor concomitente și oprirea tratamentului pe o perioadă lungă de timp.

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 3, $p < 0,0001$ din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții tratați cu placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec de tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (RR = 0,25 [ÎI 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64 %. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (V_{ss}) a variat între 5 și 6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96 % din concentrațiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 $\mu\text{g/ml}$ (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 $\mu\text{g/ml}$ (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentrațiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg la două săptămâni și săptămânal.

După administrarea subcutanată a 24 mg/m² (maximum 40 mg) la două săptămâni la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJI) care aveau vârsta între 4 și 17 ani, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru (valori măsurate din săptămâna 20 până în săptămâna 48), a fost de 5,6 ± 5,6 μg/ml (CV 102 %) în cazul în care s-a utilizat adalimumab fără metotrexat, și de 10,9 ± 5,2 μg/ml (CV 47,7 %) în cazul utilizării concomitente a metotrexatului.

La pacienții cu AJI forma poliarticulară care aveau vârsta între 2 până la 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg doza de adalimumab 24 mg/m², concentrațiile plasmatice medii la starea de echilibru a adalimumabului au fost de 6,0 ± 6,1 μg/ml (101 % CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat și de 7,9 ± 5,6 μg/ml (71,2 % CV) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m² (maximum 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentrațiile serice medii la starea de echilibru ale adalimumabului (valori măsurate în săptămâna 24) au fost de 8,8 ± 6,6 μg/ml atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat și de 11,8 ± 4,3 μg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

După administrarea a 40 mg adalimumab la două săptămâni la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără dovadă radiologică, concentrațiile serice medii la starea de echilibru (±DS) în Săptămâna 68 au fost 8,0 ± 4,6 μg/ml.

La pacienții adulți cu psoriazis, media la starea de echilibru a concentrației minime a fost de 5 μg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

După administrarea subcutanată a 0,8 mg/kg (maximum 40 mg) o dată la două săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic, media ± DS la starea de echilibru a concentrației minime de adalimumab a fost de aproximativ 7,4 ± 5,8 μg/ml (79 % CV).

Pacienții adulți cu hidradenită supurativă care au primit o doză de 160 mg adalimumab în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2 au atins concentrații serice ale adalimumab de aproximativ 7 μg/ml până la 8 μg/ml în săptămâna 2 și săptămâna 4. În timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal, media la starea de echilibru a concentrației minime din săptămâna 12 până în săptămâna 36 a fost de aproximativ 8 μg/ml până la 10 μg/ml.

Expunerea la adalimumab a pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți copii în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). La pacienții adolescenți cu HS doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. Deoarece expunerea la adalimumab poate fi influențată de greutate, adolescenții care au greutate mai mare și care nu au un răspuns corespunzător pot să beneficieze de doza recomandată la adulți de 40 mg săptămânal.

La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 μg/ml în timpul perioadei de inițiere la doza de încărcare adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg în săptămâna 2. La doza de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 μg/ml în timpul perioadei de inițiere. S-a observat la pacienții cu boală Crohn care au primit o doză de întreținere adalimumab 40 mg la două săptămâni, o medie a concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 μg/ml.

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducție de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 și respectiv 2, în funcție de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcție de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media (± DS) concentrațiilor serice

minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ pentru pacienții cu greutatea < 40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienții care au menținut tratamentul randomizat, media (\pm DS) concentrațiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ pentru grupul cu doză standard și $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ pentru grupul cu doză redusă. Concentrațiile medii minime au fost menținute la pacienții care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienții care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentrațiile serice medii (\pm DS) ale adalimumab în săptămâna 52 au fost de $15,3 \pm 11,4$ g/mL (40/20 mg, săptămânal) și de $6,7 \pm 3,5$ g/mL (20/10 mg, săptămânal).

În timpul perioadei de inițiere a tratamentului, la pacienții cu colită ulcerativă, o doză de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2 a determinat concentrații plasmatice minime ale adalimumab de aproximativ 12 $\mu\text{g/ml}$. La pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat o doză de întreținere adalimumab 40 mg la două săptămâni, s-au observat concentrații minime medii la starea de echilibru de aproximativ 8 $\mu\text{g/ml}$.

După administrarea subcutanată a unei doze în funcție de greutatea corporală de $0,6$ mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni la copii și adolescenți cu colită ulcerativă, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, a fost de $5,01 \pm 3,28$ $\mu\text{g/ml}$ în Săptămâna 52. Pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză de $0,6$ mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, (\pm SD) a fost de $15,7 \pm 5,60$ $\mu\text{g/ml}$ în Săptămâna 52.

La pacienții adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în săptămâna 1, a avut ca rezultat concentrații medii la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 $\mu\text{g/ml}$.

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți pediatrici în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în cazul utilizării unei doze de încărcare la copii cu vârsta < 6 ani. Datele anticipate privind expunerile indică faptul că, în absența metotrexatului, doza de încărcare poate duce la o creștere inițială a expunerii sistemice.

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitate maximă de răspuns ACR 50 pediatric (EC50) a fost de 3 $\mu\text{g/ml}$ (ÎI 95%: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Relația expunere-răspuns între concentrația de adalimumab și eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic sever a fost stabilită pentru PASI 75 și respectiv PGA normal sau minim. PASI 75 și PGA normal sau minim au crescut cu creșterea concentrației de adalimumab, ambele cu o EC50 aparentă similară de aproximativ $4,5$ $\mu\text{g/ml}$ (ÎI 95% 0,4-47,6 și respectiv 1,9-10,5).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 pacienți cu PR au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumabului odată cu creșterea greutății corporale. După ajustarea dozei în funcție de diferențele de greutate, sexul și vârsta au părut să aibă un efect

minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentrațiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienții cu AAA măsurabili.

Insuficiență hepatică sau renală

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu evidențiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doză unică, după doze repetate și genotoxicitatea.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomolgus cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale feților datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate și nici o evaluare standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Acid citric monohidrat
Histidină
Clorhidrat monohidrat de histidină
Sorbitol
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

42 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută sau stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul său original pentru a fi protejată (protejat) de lumină.

Seringa preumplută Imraldi sau stiloul injector (pen) preumplut se poate păstra la temperaturi de până la maxim 25°C pentru o perioadă de până la 28 zile. Seringa sau stiloul injector (pen) trebuie protejată (protejat) de lumină și aruncată (aruncat) dacă nu se utilizează în perioada de 28 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută (sticlă de tip I) de unică folosință cu un ac din oțel inoxidabil, o teacă rigidă pentru ac, un piston din cauciuc (clorobutil), o tijă pentru piston, un dispozitiv de protecție și un suport pentru degete pentru pacient.

Ambalaj cu:

- 1 seringă preumplută și 2 tamponi cu alcool
- 2 seringi preumplute, fiecare cu câte 1 tampon cu alcool
- 4 seringi preumplute, fiecare cu câte 1 tampon cu alcool
- 6 seringi preumplute, fiecare cu câte 1 tampon cu alcool

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

0,8 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut de unică folosință, pentru administrare la pacienți, care conține o seringă preumplută. Seringa din interiorul stiloului injector (pen) este fabricată din sticlă de tip I, cu un ac din oțel inoxidabil, o teacă rigidă pentru ac, un piston din cauciuc (clorobutil).

Ambalaj cu:

- 1 stilou injector (pen) preumplut și 2 tamponi cu alcool
- 2 stilouri injectoare (pen) preumplute, fiecare cu câte 1 tampon cu alcool
- 4 stilouri injectoare (pen) preumplute, fiecare cu câte 1 tampon cu alcool
- 6 stilouri injectoare (pen) preumplute, fiecare cu câte 1 tampon cu alcool

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/17/1216/001

EU/1/17/1216/002

EU/1/17/1216/003

EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

EU/1/17/1216/005

EU/1/17/1216/006

EU/1/17/1216/007

EU/1/17/1216/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 august 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imraldi 40 mg/0,8 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

Adalimumabul este un anticorp monoclonal uman recombinant produs în celulele ovariene de hamster chinezesc.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Acest medicament conține sorbitol 20 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).
Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară

Imraldi în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice active forma poliarticulară, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Imraldi poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat (vezi pct. 5.1 pentru eficacitatea în monoterapie). Nu a fost studiată utilizarea adalimumabului la pacienții cu vârsta sub 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Imraldi este indicat în tratamentul artritei active asociate entezitei la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional sau care au intoleranță la acest tratament (vezi pct. 5.1).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Imraldi este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Hidradenită supurativă (HS) la adolescenți

Imraldi este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă, la adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Boală Crohn la copii

Imraldi este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la copii (de la vârsta de 6 ani) atunci când nu au răspuns la tratamentul convențional, inclusiv la tratamentul nutrițional inițial și la medicamente corticosteroiene și/sau imunosupresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Imraldi este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienți copii și adolescenți (de la vârsta de 6 ani) care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Uveită la copii

Imraldi este indicat pentru tratamentul uveitei anterioare non-infecțioase cronice la copii cu vârsta de la 2 ani care nu au avut un răspuns adecvat sau au intoleranță la tratamentul convențional, sau pentru care tratamentul convențional este inadecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Imraldi trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Imraldi. Înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi, medicii oftalmologi sunt sfătuiți să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experiență în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienților tratați cu Imraldi trebuie să li se dea Cardul de reamintire pentru pacient.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Imraldi dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

În timpul tratamentului cu Imraldi, terapiile concomitente (de exemplu medicamentele corticosteroiene și/sau imunomodulatoare) trebuie ajustate.

Doze

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la 2 ani

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 2 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 1). Imraldi se administrează injectabil subcutanat la două săptămâni.

Tabelul 1. Doza de Imraldi la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Greutate pacient	Doza
10 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la pacienți cu vârsta mai mică de 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 2). Imraldi se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 2. Doza de Imraldi la pacienți cu artrită asociată entezitei

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta mai mică de 6 ani.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu psoriazis în plăci cu vârsta între 4 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 3). Imraldi se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 3. Doza de Imraldi la copii cu psoriazis în plăci

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Dacă este indicată reluarea tratamentului cu Imraldi, trebuie urmate recomandările de mai sus referitoare la doză și la durata tratamentului.

Siguranța adalimumabului la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci a fost evaluată pentru o perioadă medie de 13 luni.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Hidradenită supurativă la adolescenți (de la vârsta de 12 ani, cu o greutate de cel puțin 30 kg)

Nu s-au desfășurat studii clinice cu adalimumab la pacienți adolescenți cu HS. Doza de adalimumab la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct. 5.2).

Doza de Imraldi recomandată este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1 prin injecție subcutanată.

La pacienții adolescenți care nu au răspuns corespunzător la Imraldi 40 mg la două săptămâni, se poate lua în considerare o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Imraldi. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Imraldi, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în timpul acestei perioade de timp.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Imraldi, acesta poate fi reluat ulterior, dacă este cazul.

Beneficiul și riscul continuării pe termen lung al tratamentului trebuie să fie evaluate periodic (vezi datele pentru adulți la pct 5.1).

Pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani, utilizarea adalimumabului nu este relevantă pentru această indicație.

Boala Crohn la copii și adolescenți

Doza de Imraldi recomandată la pacienții cu boala Crohn cu vârsta între 6 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 4). Imraldi se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 4. Doza de Imraldi la copii cu boala Crohn

Greutate pacient	Doza de inducție	Doza de menținere începând cu săptămâna 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 <p>În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză:</p> <ul style="list-style-type: none">80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 <p>În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză:</p> <ul style="list-style-type: none">160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:

- < 40 kg: 20 mg săptămânal
- ≥ 40 kg: 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni

Continuarea tratamentului trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament până în săptămâna 12.

Pentru această indicație nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu colită ulcerativă se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 5). Imraldi se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 5. Doza de Imraldi pentru pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu săptămâna 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg în săptămâna 0 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) și• 40 mg în săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 40 mg)	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive) și• 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi)	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg la două săptămâni

* Pacienții copii și adolescenți care împlinesc vârsta de 18 ani în timpul tratamentului cu Imraldi trebuie să continue cu doza de întreținere prescrisă.

Continuarea tratamentului peste 8 săptămâni trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea Imraldi la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Imraldi poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Copii și adolescenți cu uveită

Doza de Imraldi recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 6). Imraldi se administrează prin injecție subcutanată.

La copii și adolescenți cu uveită, nu există date privind utilizarea tratamentului cu adalimumab fără tratament asociat cu metotrexat.

Tabelul 6. Doza de Imraldi la pacienți copii cu uveită

Greutate pacient	Doza
< 30 kg	20 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Imraldi, o doză de încărcare de 40 mg pentru pacienții cu greutatea < 30 kg sau 80 mg pentru pacienții cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână

înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu adalimumab la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea adalimumab la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu este relevantă.

Se recomandă ca beneficiul și riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Insuficiență renală și/sau hepatică

Imraldi nu a fost studiat în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Mod de administrare

Imraldi se administrează subcutanat. Instrucțiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Pentru administrarea unei doze întregi de 40 mg, pacienții au la dispoziție, de asemenea, o seringă preumplută și un stilou injector (pen) preumplut de 40 mg.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecții grave cum sunt stări septice și infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

Pacienții care utilizează antagoniști TNF au un risc crescut de apariție a infecțiilor severe. Alterarea funcției pulmonare crește riscul de apariție a infecțiilor. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați atent în vederea detectării infecțiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Imraldi. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Imraldi nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Imraldi, trebuie luate în considerare riscul și beneficiile tratamentului în cazul pacienților care au fost expuși la tuberculoză și al pacienților care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte Infecții oportuniste*).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție pe durata tratamentului cu Imraldi trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Imraldi trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă sau sepsis și trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecția este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Imraldi la pacienții cu antecedente

de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispute la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecții grave

S-au raportat infecții grave, inclusiv sepsis cauzat de infecții bacteriene, micobacteriene, infecții micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecții oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza și pneumocistoza, la pacienții care utilizează adalimumab.

Alte infecții grave raportate în studii clinice sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică și septicemia. S-au raportat spitalizări sau decese ca urmare a infecțiilor.

Tuberculoză

Au fost raportate cazuri de tuberculoză, inclusiv reactivarea și debutul tuberculozei la pacienții care utilizează adalimumab. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (ca de exemplu forma diseminată).

Înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inactive (latente). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienților, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică) trebuie efectuate la toți pacienții (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea acestor teste și rezultatele să fie înregistrate pe „Cardul de reamintire pentru pacient”. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Imraldi nu trebuie inițiat (vezi pct. 4.3).

În toate situațiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenție raportul beneficiu/risc al tratamentului.

Dacă este suspectată tuberculoza latentă, trebuie consultat un medic specialist în tratamentul tuberculozei.

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Imraldi trebuie inițiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale.

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi la pacienții cu mai mulți factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum și la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză reactivată la pacienții tratați cu adalimumab. Unii pacienți care au fost tratați cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu adalimumab.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Imraldi apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Alte infecții oportuniste

Au fost raportate infecții oportuniste, inclusiv infecții micotice invazive, la pacienții care utilizează adalimumab. Aceste infecții nu sunt întotdeauna recunoscute la pacienții care utilizează antagoniști TNF și acest lucru a dus la întârzieri în administrarea tratamentului adecvat, uneori având ca rezultat decesul.

Trebuie suspectată o infecție micotică invazivă în cazul pacienților care prezintă semne și simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpirații, tuse, dispnee și/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoțite sau nu de șoc și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Imraldi. La acești pacienți, diagnosticarea și administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienților cu infecții micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienții cărora li se administrează antagoniști de TNF, inclusiv adalimumab și care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen de suprafață pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluție letală. Înaintea inițierii tratamentului cu Imraldi, pacienții trebuie testați din punct de vedere a prezenței infecției VHB. Pentru pacienții cu test pozitiv pentru infecția cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experiență în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Imraldi trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și timp de câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării HVB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Imraldi trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susținere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF (factor de necroză tumorală), printre care și adalimumabul, au fost asociați în situații rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici de boală demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple și nevritei optice și de boală demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Imraldi trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, pre-existente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecțiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Imraldi. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienții cu uveită intermediară non-infecțioasă, înainte de începerea tratamentului și, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Imraldi trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariție.

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacții alergice grave asociate cu utilizarea adalimumabului. În timpul studiilor clinice, reacțiile alergice non-grave asociate tratamentului cu adalimumab au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente. După administrarea adalimumabului, au fost raportate reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de Imraldi trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 64 pacienți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab, nu s-au evidențiat scăderea hipersensibilității de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK efectoare, de monocite/macrofage și de neutrofile.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniștii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienților care au primit antagoniști TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Totuși, incidența a fost rară. În observațiile de după punere pe piață, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști TNF. Există o creștere a riscului inițial privind apariția limfoamelor și a leucemiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor, leucemiei și a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață, s-au raportat afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și tineri (cu vârsta de până la 22 ani) tratați cu antagoniști TNF (tratament inițiat la vârsta ≤ 18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariției afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecțiune cu evoluție gravă și de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T hepatosplenice apărute în timpul tratamentului cu adalimumab s-au întâlnit la pacienții tineri cărora li se administrează concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenție riscul potențial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu adalimumabul. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Imraldi (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu adalimumab după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauții suplimentare atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu adalimumab la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Imraldi, toți pacienții și mai ales pacienții cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienții cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinați pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip ne-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom și carcinom cu celule Merkel la pacienții care au utilizat un tratament cu medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab, au fost raportate la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toți pacienții aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagoniști TNF la pacienții BPOC precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaște dacă tratamentul cu adalimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau a cancerului de colon. Toți pacienții cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienți cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară), sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testați pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament și pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie conform recomandărilor locale.

Reacții hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul folosirii adalimumabului au fost raportate reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc Imraldi trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Imraldi trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 și la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienții care primesc adalimumab.

Se recomandă ca pacienții copii și adolescenți, dacă este posibil, să fie aduși la zi cu imunizările, în concordanță cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu adalimumab.

Pacienții tratați cu adalimumab pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuși *in utero* la adalimumab, nu este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive la pacienții care au primit tratament cu adalimumab. Imraldi trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Imraldi este contraindicat în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Imraldi trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele pre-existente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Imraldi poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu adalimumab privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Imraldi dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Imraldi și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra și un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecții grave fără evidențierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacții adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea, și în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab și anakinra (vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană adalimumabului cu alte MARMB-uri biologice (de exemplu anakinra și abatacept) sau alți antagoniști TNF, din cauza creșterii riscului de apariție a infecțiilor, inclusiv a infecțiilor grave și a altor potențiale interacțiuni farmacologice (vezi pct. 4.5).

Chirurgie

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu adalimumab. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire lung al adalimumabului. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Imraldi, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu adalimumab.

Ocluzie intestinală

Eșecul tratamentului bolii Crohn poate indica prezența unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu adalimumab nu agravează sau nu determină apariția stricturilor.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 65 ani tratați cu adalimumab, frecvența infecțiilor severe a fost mai mare (3,7 %) decât la pacienții cu vârsta sub 65 ani (1,5 %). Unele dintre cazuri au avut evoluție letală. Este necesară atenție deosebită în ceea ce privește riscul de infecție atunci când se tratează vârstnici.

Copii și adolescenți

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

Excipienți cu efect cunoscut

Sorbitol

Acest medicament conține 20 mg sorbitol per fiecare flacon. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză de 0,8 ml, adică practic nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Adalimumabul a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, precum și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumabul a fost administrat împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea în monoterapie. Administrarea adalimumabului fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de Imraldi cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagoniști TNF”).

Administrarea simultană de Imraldi cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagoniști TNF”).

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Imraldi.

Sarcină

Un număr mare (aproximativ 2100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu nașterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1500 de sarcini la gravide expuse în primul trimestru, nu a indicat o creștere a ratei de apariție a malformațiilor la nou-născut.

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Obiectivul primar a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Nu s-a observat o diferență semnificativă între procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere la femeile cu PR (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% ÎI 0,31-4,16) și BC (1,31 valoarea RR neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) tratate cu adalimumab comparativ cu cele netratate cu adalimumab. Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% ÎI 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru obiectivele secundare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogenoză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală a adalimumab (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a TNF α . În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară și este prezent în serul nou născuților femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecință, acești sugari pot prezenta un risc crescut de infecții. La sugarii care au fost expuși *in utero* la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptare

Informații limitate din literatura publicată indică faptul că adalimumab este excretat în laptele matern în concentrații foarte mici, cu prezența adalimumab în laptele uman la concentrații de 0,1% până la 1% din concentrația prezentă în serul matern. Administrate pe cale orală, proteinele imunoglobulinei G sunt supuse proteolizei intestinale și au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/copiilor alăptați. În consecință, adalimumab poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Imraldi poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de Imraldi poate să apară vertij și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumabul a fost studiat la 9.506 pacienți în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate și deschise o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei), precum și pacienți cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6.089 pacienți care au primit adalimumab și 3.801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu-orb din cadrul studiilor pivot a fost de 5,9 % pentru pacienții care au primit adalimumab și 5,4 % pentru grupul de control.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt infecțiile (cum sunt rinofaringită, infecții ale tractului respirator superior și sinuzită), reacții la locul de injecție (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee și durere musculoscheletică.

S-au raportat reacții adverse grave la adalimumab. Antagoniști TNF, cum este adalimumabul, afectează sistemul imunitar și utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecțiilor și a cancerului.

S-au raportat de asemenea la adalimumab infecții amenințătoare de viață sau letale (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TB), reactivarea hepatitei B (HVB) și variate malignități (inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

S-au raportat de asemenea reacții grave hematologice, neurologice și autoimune. Acestea includ cazuri rare de pancitopenie, anemie aplastică, evenimente de demielinizare centrală și periferică și cazuri de lupus eritematos sistemic, manifestări asociate lupusului și sindrom Stevens-Johnson.

Copii și adolescenți

În general, evenimentele adverse la copii au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în Tabelul 7 de mai jos: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității. Au fost incluse și reacțiile adverse cu frecvența cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicații. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme și organe” apare un asterisc (*) dacă se găsesc informații suplimentare în capitolele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 7
Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări*	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator (inclusiv infecții ale tractului respirator inferior și superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită și pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	Infecții generalizate (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții micotice, infecții articulare
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹⁾
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat cu excepția melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puțin frecvente	Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie ¹⁾
	Necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T ¹⁾ , carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) ¹⁾ , Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergii sezonieră)
	Mai puțin frecvente	Sarcoidoză ¹⁾ , vasculită
	Rare	Anafilaxie ¹⁾
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Creșterea lipidelor serice
	Frecvente	Hipopotasemie, creșterea acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	Accident cerebrovascular ¹⁾ , tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹⁾
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate, tinitus
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic ¹⁾ , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom
	Mai puțin frecvente	Anevrism aortic, obstrucții arteriale, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Frecvente	Astm bronșic, dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	Embolism pulmonar ¹⁾ , pneumonie interstițială, bronhopneumonie cronică obstructivă, pneumopatie, revărsat pleural ¹⁾
	Rare	Fibroză pulmonară ¹⁾
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greață și vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puțin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforație intestinală ¹⁾
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creșterea enzimelor hepatice serice
	Mai puțin frecvente	Colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, creșterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B ¹⁾ , hepatită autoimună ¹⁾
	Necunoscută	Insuficiență hepatică ¹⁾
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupecție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) ¹⁾ , urticarie, vânătaii (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie ¹⁾ , prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf ¹⁾ , sindrom Stevens Johnson ¹⁾ , edem angioneurotic ¹⁾ , vasculită cutanată ¹⁾ , reacții cutanată de tip lichenoid ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei ¹⁾
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului ¹⁾
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală, hematurie
	Mai puțin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Tulburări de erecție
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, febră ¹⁾
	Mai puțin frecvente	Inflamație
Investigații diagnostice*	Frecvente	Tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creșterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate ²⁾
Leziuni, intoxicații și complicații legate de	Frecvente	Tulburări ale vindecării

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
procedurile utilizate		

* informații suplimentare se găsesc și în capitolele 4.3, 4.4 și 4.8.

** inclusiv studii deschise extinse

¹⁾ inclusiv datele din raportările spontane

²⁾ În cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutății corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) -0,4 kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat, însă poate fi asociat cu efectul antiinflamator al adalimumabului

Hidradenită supurativă

Profilul de siguranță pentru pacienții cu HS cu tratament săptămânal cu adalimumab a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al adalimumabului.

Uveită

Profilul de siguranță pentru pacienții cu uveită tratați cu adalimumab o dată la două săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al adalimumabului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenți și adulți, 12,9 % dintre pacienții tratați cu adalimumab au prezentat reacții la locul injectării (eritem și/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacție), comparativ cu 7,2 % din pacienți cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacțiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecții

În studiile clinice pivot controlate la copii, adolescenți și adulți, rata infecțiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienții tratați cu adalimumab și de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienții tratați cu placebo și comparator activ. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de infecții ale rinofaringelui, infecții ale tractului respirator superior și sinuzită. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu adalimumab după vindecarea infecțiilor.

Incidența infecțiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienților tratați cu adalimumab și de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienților tratați cu placebo și comparator activ.

În studiile clinice controlate și deschise la copii, adolescenți și adulți în care s-a folosit adalimumab, au fost raportate infecții grave (inclusiv infecții letale, care au apărut rar), incluzând tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară și localizări extra-pulmonare) și infecții oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extrapulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză și listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului și pot reflecta recrudescența unei boli latente.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienți copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienți. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 192 pacienți

copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienți. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. Nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 93 de pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 65,3 ani-pacient în timpul unui studiu clinic cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți pediatrici cu uveită, la 60 pacienți pediatrici cu o expunere de 58,4 ani-pacienți nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulți cu adalimumab la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și uveită cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani-pacienți dintre 5291 pacienți tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95 %), *versus* o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienți dintre 3444 pacienți din grupul control (durata mediană de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 8,8 (6,0- 13,0) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95 %) și de 3,2 (1,3- 7,6) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95 %) și 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranță 95 %) a fost de 0,7 (0,2 - 2,7) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1 - 4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control.

Combinând etapele controlate ale acestor studii și studiile de tip extins, deschise, în desfășurare și finalizate cu o durată mediană de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 pacienți și peste 26439 ani-pacienți de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip ne-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienți și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienți.

În experiența de după punerea pe piață, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienții cu poliartrită reumatoidă, a fost raportată o rată a afecțiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani tratament-pacienți. Rata raportată pentru cancerul cutanat de tip ne-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 ani tratament-pacienți (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9 % din pacienții tratați cu adalimumab și la 8,1 % din pacienții care au primit placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în săptămâna 24. Doi pacienți din cei 3441 tratați cu adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepato-biliare

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu poliartrita reumatoidă și cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 104 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 3,7 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,6 % dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani și la pacienți cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 6,1 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,3 % dintre pacienții din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creștere a ALT $\geq 3 \times$ LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la < 4 ani.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu boală Crohn și colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind de la 4 la 52 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSNs-a întâlnit la 0,9 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,9 % dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienți copii cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea și siguranța a două scheme de tratament de întreținere ajustate în funcție de greutate care au urmat tratamentului de inducție ajustat în funcție de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times$ LNS la 2,6 % (5/192) dintre toți pacienții din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la inițierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienți cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 24 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 1,8 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,8 % dintre pacienții din grupul de control.

Nicio creștere a ALT $\geq 3 \times$ LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu adalimumab (doze inițiale de 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni din săptămâna 4), la pacienți cu hidradenită supurativă cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 16 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 0,3 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,6 % dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate cu adalimumab cu durată de până la 80 săptămâni (doze inițiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1) la pacienți adulți cu uveită tratați cu adalimumab expunerea mediană a fost de 166,5 zile și respectiv de 105,0 zile la pacienții din grupul control, iar creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 2,4 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 2,4 % dintre pacienții din grupul control.

În studiul controlat de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă (N = 93), care a evaluat eficacitatea și siguranța unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni (N = 31) și ale unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână (N = 32), după administrarea dozei de inducție, stabilite în funcție de greutatea corporală, de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N = 63) sau a unei doze de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N = 30), s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN la 1,1 % (1/93) dintre pacienți.

În studiile clinice pentru toate indicațiile, pacienții cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici și, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii și au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficiență hepatică, precum și afecțiuni hepatice mai puțin severe, care pot preceda insuficiența hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulți, s-a observat o incidență mai mare a reacțiilor adverse legate de malignitate și de infecții grave atunci când se utilizează concomitent adalimumab și azatioprină/6-mercaptopurină în comparație cu utilizarea adalimumabului în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos, doză mai mare de aproximativ 15 ori față de doza recomandată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), codul ATC: L04AB04

Imraldi este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Adalimumab se leagă specific de TNF și neutralizează funcția biologică a TNF blocând interacțiunea acestuia cu receptorii TNF p55 și p75 de pe suprafața celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un CI_{50} de 0,1–0,2 nM).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu adalimumab, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanților de fază acută a inflamației (proteina C reactivă (CRP) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatică (IL-6), comparativ cu nivelurile inițiale. Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de adalimumab. Pacienții tratați cu adalimumab au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă și hidradenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu adalimumab. La pacienții cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamației la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNF α . La pacienții tratați cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidență dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrită reumatoidă la adulți

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3000 pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea și siguranța adalimumab în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienți au fost tratați o perioadă de până la 120 luni.

În studiul PR I au fost evaluați 271 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate, și la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg) dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În studiul PR II au fost evaluați 544 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg adalimumab subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificator de boală.

În studiul PR III au fost evaluați 619 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5-25 mg sau care manifestau intoleranță la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg/MTX din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți care nu mai fuseseră niciodată tratați cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În studiul PR V au fost evaluați 799 pacienți adulți, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienți netratați anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor precum și rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării adalimumab 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitentă cu metotrexat, adalimumab 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie și metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. La finalizarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă în care s-a administrat adalimumab 40 mg la două săptămâni pentru o perioadă de până la 10 ani.

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II și III și obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20 % în funcție de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile PR III și V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut ca obiectiv primar final și modificarea calității vieții.

Răspuns ACR

Procentul de pacienți tratați cu adalimumab care au obținut un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost consecvent în studiile PR I, II și III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 8.

Tabelul 8
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo-controlate
(Procentul de pacienți)

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

^a Studiul PR I la 24 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni, și studiul PR III la 24 și 52 săptămâni

^b 40 mg adalimumab administrate din două în două săptămâni

^c MTX = metotrexat

**p < 0,01, adalimumab față de placebo

- Nu este cazul

În studiile PR I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea medicilor și pacienților referitoare la activitatea bolii și la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) și valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienților care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluați, au menținut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienți care au fost randomizați cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 pacienți (75,4 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienți (63,2 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 41 pacienți (36 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 pacienți (79 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 pacienți (69,1 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 43 pacienți (53,1 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu adalimumab și tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienților tratați cu placebo și tratamentul standard (p < 0,001).

În studiile PR I-IV, pacienții tratați cu adalimumab atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât și ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la inițierea tratamentului.

În studiul PR V, în săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în săptămâna 104 (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9
Răspunsul ACR în cadrul studiului PR V
(Procentul de pacienți)

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

^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

În extensia deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Dintre cei 542 pacienți care au fost randomizați pentru adalimumab 40 mg la două săptămâni, 170 pacienți au continuat tratamentul cu adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 pacienți (90,6 %) au avut răspuns ACR 20; 127 pacienți (74,7 %) au avut răspuns ACR 50 și 102 pacienți (60,0 %) au avut răspuns ACR 70.

În săptămâna 52, 42,9 % din pacienții care au primit un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisiune clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6 % din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4 % din pacienții care au primit adalimumab în monoterapie. Tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisii a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat (p < 0,001) sau adalimumab în monoterapie (p < 0,001). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar (p = 0,447). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial pentru adalimumab în monoterapie sau pentru tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7 %) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienții tratați cu adalimumab au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular. La 6 și 12 luni pacienții care au primit adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 10).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienți, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menținută pe durata a 8 și 10 ani. Au fost evaluați radiografic, la 8 ani, 81 din 207 pacienți tratați inițial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Printre aceștia, 48 pacienți nu au demonstrat o evoluție a distrugerii structurale față de starea inițială, exprimată ca modificare în 0,5 sau mai puțin a scorului SSTm. La 10 ani, au fost evaluați radiologic 79 din 207 pacienți tratați inițial

cu adalimumab 40 mg la două săptămâni. Dintre aceștia, 40 de pacienți nu au arătat nicio evoluție a distrugerii structurale definită de o schimbare față de valoarea inițială, în SSTm de 0,5 sau mai puțin.

Tabelul 10
Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul studiului PR III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab /MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX- Adalimumab /MTX (interval ^b de siguranță 95 %)	Valoarea p
Scor Sharp total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Scor JSN^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b intervale de siguranță de 95 % pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și adalimumab.

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

În studiul PR V, distrucția structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11
Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul studiului PR V

	MTX N = 257 (95 % interval de siguranță)	Adalimumab N = 274 (95 % interval de siguranță)	Adalimumab / MTX N = 268 (95 % interval de siguranță)	valoare p ^a	valoare p ^b	valoare p ^c
Scor Sharp total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor 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 valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

După 52 și respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienților la care nu s-a observat progresie (modificare față de valoarea inițială a Scorului Sharp Total $\leq 0,5$) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu adalimumab și metotrexat (63,8 % și respectiv 61,2 %) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4 % și respectiv 33,5 %, $p < 0,001$) și grupul tratat cu adalimumab în monoterapie (50,7 %, $p < 0,002$ și respectiv 44,5 %, $p < 0,001$).

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienții randomizați inițial pentru metotrexat în monoterapie, pentru adalimumab în monoterapie și respectiv pentru tratament concomitent cu adalimumab/metotrexat, modificarea medie a Scorului Sharp Total modificat la nivelul anului al 10-lea față de valoarea inițială a fost de 10,8, 9,2 și respectiv 3,9. Proporțiile corespunzătoare de pacienți fără progresie radiografică au fost 31,3 %, 23,7 % și respectiv 36,7 %.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire–HAQ) în toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ față de situația inițială, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în studiul PR III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componenței fizice precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, așa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcțională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienților care au atins ameliorarea funcției motorii și au continuat tratamentul, au menținut ameliorarea până în săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip "deschis". Ameliorarea calității vieții a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 luni) și ameliorarea s-a menținut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătățirea indicelui de dizabilitate HAQ și componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare în tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat și adalimumab în monoterapie în săptămâna 52, îmbunătățire care s-a menținut până în săptămâna 104 ($p < 0,001$). La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă a studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Psoriazis în plăci la adulți

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienții adulți cu plăci cronice de psoriazis (cu interesare a BSA (Aria de suprafață corporală) $\geq 10\%$ și PASI ≥ 12 sau ≥ 10) care erau candidați la un tratament sistemic sau fototerapie. 73 % din pacienții înrolați în studiile I și II cu privire la psoriazis au utilizat anterior tratament sistemic sau fototerapie. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate și la pacienții adulți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și concomitent psoriazis palmar și/sau plantar care erau candidați la un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I (REVEAL) cu privire la psoriazis a evaluat 1212 pacienți pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienții au utilizat placebo sau adalimumab în doza inițială de 80 mg urmată, după o săptămână de la doza inițială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au atins cel puțin un PASI 75 (scorul PASI îmbunătățit cu cel puțin 75 % față de valoarea inițială), au intrat în Perioada B și au utilizat deschis 40 mg adalimumab la două săptămâni. Pacienții care au menținut un răspuns \geq PASI 75 în săptămâna 33 și au fost inițial randomizați cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizați în Perioada C să utilizeze 40 mg adalimumab la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 18,9 și scorul inițial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la „moderat” (au fost incluși 53 % din subiecți), la „sever”(41 %) și la „foarte sever” (6 %).

Studiul II (CHAMPION) a comparat eficacitatea și siguranța utilizării adalimumab la 271 pacienți față de utilizarea metotrexatului și placebo. Pacienții au utilizat placebo, o doză inițială de 7,5 mg metotrexat (MTX) și apoi doza a crescut până în săptămâna 12, până la doza maximă de 25 mg, sau o doză inițială de 80 mg adalimumab urmată de 40 mg la două săptămâni (la o săptămână după doza inițială) timp de 16 săptămâni. Nu sunt date disponibile privind comparația adalimumab și MTX peste

16 săptămâni de tratament. Pacienții care au utilizat MTX și care au atins un răspuns \geq PASI 50 în săptămâna 8 și/sau 12 nu au utilizat doze suplimentare crescute. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 19,7 și scorul inițial PGA a fost clasificat de la „ușor” (< 1 %), la „moderat” (48 %), la „sever” (46 %) și la „foarte sever” (6 %).

Pacienții care au participat în studiile de fază 2 și 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu extins, deschis în care adalimumab a fost administrat suplimentar pentru încă cel puțin 108 săptămâni.

În studiile I și II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienților care au atins un răspuns PASI 75 de la inițiere până în săptămâna 16 (vezi tabelele 12 și 13).

Tabelul 12
Studiul I (REVEAL) psoriazis
Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N = 398 n (%)	40 mg adalimumab la două săptămâni N = 814 n (%)
\geq PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: normal/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procentul pacienților care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie

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

Tabelul 13
Studiul II (CHAMPION) psoriazis
Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	40 mg adalimumab la două săptămâni N = 108 n (%)
\geq PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: normal/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

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

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

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

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

În studiul I cu privire la psoriazis, 28 % din pacienții care au răspuns PASI 75 și au fost re-randomizați cu placebo în săptămâna 33 comparativ cu 5 % care au continuat adalimumab, $p < 0,001$, au fost calificați cu “pierderea răspunsului corespunzător” (scorul PASI după săptămâna 33 și în sau înainte de săptămâna 52 a avut ca rezultat un răspuns < PASI 50 față de valoarea inițială cu o creștere minimă de 6 puncte a scorului PASI față de săptămâna 33). 38 % (25/66) și 55 % (36/66) din pacienții care au pierdut răspunsul corespunzător după re-randomizare cu placebo, care apoi au fost înrolați în studiul extensiv deschis, au avut răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de re-tratament.

În studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienți care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 săptămâni și au continuat tratamentul cu adalimumab într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți a fost 74,7 % și respectiv 59 %. Într-o analiză în care toți pacienții care au fost scoși din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută

au fost considerați non-responsivi, PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți au fost 69,6 % și respectiv 55,7 %, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 pacienți care au răspuns la tratament în mod constant au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere și de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului inițial PGA la „moderat” sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5 % (218/285) dintre pacienții care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „ușor” sau „minim”, indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1 % [123/178] dintre pacienții a căror simptomatologie a recidivat și respectiv 88,8 % [95/107] dintre pacienții a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranței similar în timpul perioadei de reluare a tratamentului cu cel din perioada de întrerupere a tratamentului.

A fost demonstrată prin DLQI (Indice Dermatologic privind Calitatea Vieții) o îmbunătățire semnificativă în săptămâna 16 față de faza inițială, comparativ cu placebo (studiul I și II) și cu MTX (studiul II). În studiul I, îmbunătățirea scorurilor componentelor fizice și mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparație cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4 % (93/349) și 37,8 % (132/349) dintre pacienții cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal datorită răspunsului PASI sub 50 %, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 și respectiv 24.

În studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 72 pacienți cu placcarde cronice moderate până la severe de psoriazis și psoriazis palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg adalimumab, urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo pentru 16 săptămâni. În săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat adalimumab au obținut un răspuns PGA „fără leziuni” sau „cu leziuni minime” pentru mâini și/sau picioare comparativ cu pacienții care au utilizat placebo (30,6 %, respectiv 4,3 % [p = 0,014]).

În studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 14). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA ≥ 10 % (60 % dintre pacienți) și BSA < 10 % și ≥ 5 % (40 % dintre pacienți)).

Tabelul 14
Studiul IV pentru psoriazis, rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 săptămâni

Obiectiv final	Săptămâna 16 Controlat - placebo		Săptămâna 26 Controlat - placebo		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N = 109	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire ≥ 2 unități (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001; adalimumab vs. placebo

În săptămâna 26, la pacienții tratați cu adalimumab s-au observat îmbunătățiri semnificative statistic comparativ cu placebo ale Indicelui Dermatologic privind calitatea vieții (DLQI).

Hidradenită supurativă la adulți

Eficacitatea și siguranța adalimumab au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, comparativ cu placebo și într-un studiu deschis extins la pacienți adulți cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă care au avut intoleranță, au avut o contraindicație sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puțin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienții din studiile HS-I și HS-II au avut Stadiul II sau III Hurley de boală cu cel puțin 3 abcese sau noduli inflamatori.

Studiul HS-I (PIONEER I) a evaluat 307 pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 160 mg în săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu săptămâna 4 până în săptămâna 11. În timpul studiului nu a fost permisă utilizarea concomitentă de antibiotice. După 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizați în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, adalimumab 40 mg la două săptămâni sau placebo din săptămâna 12 până în săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, în perioada B.

Studiul HS-II (PIONEER II) a evaluat 326 de pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu săptămâna 4 până la săptămâna 11. În timpul studiului, 19,3 % dintre pacienți au continuat tratamentul inițial cu antibiotice pe cale orală. După 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizați în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, adalimumab 40 mg la două săptămâni sau placebo din săptămâna 12 până în săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească placebo în Perioada B.

Pacienții participanți la studiile HS-I și HS-II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-un studiu deschis extins în care adalimumab 40 mg a fost administrat în fiecare săptămână. Expunerea medie la întreaga populație tratată cu adalimumab a fost de 762 zile. Pe parcursul celor 3 studii, pacienții au utilizat zilnic antiseptice topice pentru spălare.

Răspuns clinic

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii și prevenirea agravării abceselor și a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puțin 50 % a numărului total de abcese și de noduli inflamatorii, cu nicio creștere a numărului de abcese și nicio creștere a numărului de drenaje ale fistulei față de valoarea inițială). Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de Evaluare Numerică la pacienții care au fost înrolați în studiu având un scor inițial de 3 sau mai mare, pe o scală de 11 puncte.

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu adalimumab a atins HiSRC comparativ cu placebo. În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS (vezi Tabelul 15). La pacienții tratați cu adalimumab s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 15
Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, studiile I și II pentru HS

	HS studiul I		HS studiul II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal
Răspuns clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC)^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)***
≥ 30 % reducere a durerii cutanate^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, adalimumab comparativ cu placebo

^a Dintre toți pacienții randomizați.

^b Dintre pacienții cu un scor inițial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS ≥ 3 , pe Scala de Evaluare Numerică 0 – 10; 0 = fără durere cutanată, 10 = cea mai intensă durere cutanată care poate fi imaginată.

Tratamentul cu adalimumab 40 mg în fiecare săptămână a redus semnificativ riscul de agravare a abceselor și drenajul fistulelor. În primele 12 săptămâni ale studiilor HS-I și HS-II, procente de aproximativ două ori mai mari de pacienți din grupul placebo au prezentat agravare a abceselor (23,0 % comparativ cu respectiv 11,4 %) și drenajul fistulelor (30,0 % comparativ cu respectiv 13,9 %), comparativ cu cei din grupul adalimumab.

În săptămâna 12 față de momentul inițial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calității vieții legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieții (DLQI, studiile HS-I și HS-II), ale satisfacției globale a pacientului față de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacție a pacientului – legat de medicamente (TSQM; studiile HS-I și HS-II), precum și ale sănătății fizice, măsurată prin scorul componentei fizice a SF-36 (studiul HS-I).

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg pe săptămână în săptămâna 12, rata HiSRC în săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat adalimumab săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 16).

Tabelul 16
**Procentul pacienților^a care au atins HiSRC^b în săptămânile 24 și 36 după schimbarea
tratamentului de la adalimumab administrat săptămânal în săptămâna 12**

	Placebo (întrerupere tratament) N = 73	Adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni N = 70	Adalimumab 40 mg săptămânal N = 70
Săptămâna 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Săptămâna 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Pacienți cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament

^b Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absența oricărei ameliorări s-a solicitat ieșirea din studii și au fost numărați ca pacienți fără răspuns la tratament

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în săptămâna 12 și care au primit tratament săptămânal continuu cu adalimumab, rata HiSRC a fost de 68,3 % în săptămâna 48 % și de 65,1 % în săptămâna 96. Tratamentele pe perioade mai lungi cu adalimumab 40 mg săptămânal nu au evidențiat noi aspecte legate de siguranță.

Printre pacienții al căror tratament cu adalimumab a fost întrerupt în săptămâna 12 în studiile HS-I și HS-II, la 12 săptămâni după reintroducerea adalimumabului 40 mg săptămânal, rata HiSRC a revenit la niveluri similare cu cele observate înainte de întrerupere (56,0 %).

Boală Crohn la adulți

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate la peste 1500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii placebo-controlate, dublu-orb, randomizate. Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare și 80 % din pacienți au primit în continuare cel puțin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC < 150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) și studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizați 299 pacienți fără antagoniști TNF; placebo în săptămâna 0 și 2, 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 și 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2. În studiul BC II, 325 pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studii și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menținerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienți au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 8.

Inducerea remisiunii și ratele răspunsului din studiile BC I și BC II sunt prezentate în Tabelul 17.

Tabelul 17
Inducerea remisiei clinice și răspunsul
(Procentul pacienților)

	Studiul BC I: pacienți care nu au primit infliximab			Studiul BC II: pacienți care au primit anterior infliximab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Răspuns clinic (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor adalimumab *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de inițiere cu 160/80 mg și 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacții adverse.

În studiul BC III, în săptămâna 4, 58 % (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48 % au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 18. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

În săptămâna 56, s-a observat o scădere semnificativă statistic a numărului de spitalizări cauzate de boală și a numărului de intervenții chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 18
Menținerea remisiei clinice și răspunsul
(Procentul pacienților)

	Placebo	40 mg adalimumab la două săptămâni	40 mg adalimumab săptămânal
Săptămâna 26	N = 170	N = 172	N = 157
Remisie clinică	17 %	40 %*	47 %*
Răspuns clinic (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de ≥ 90 zile ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Săptămâna 56	N = 170	N = 172	N = 157
Remisie clinică	12 %	36 %*	41 %*
Răspuns clinic (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de ≥ 90 zile	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

** p < 0,02 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

^a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43 % dintre pacienții care au primit în continuare adalimumab, au răspuns până în săptămâna 12, comparativ cu 30 % dintre pacienții care au primit în

continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienți care nu au răspuns până în săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului până în săptămâna 12. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct 4.2).

117 din 276 pacienți din studiul BC I și 272 din 777 pacienți din studiile BC II și III au fost monitorizați pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis cu adalimumab. 88 și respectiv 189 pacienți au continuat să fie în remisie clinică. La 102 și respectiv 233 pacienți s-a menținut răspunsul clinic (CR-100).

Calitatea vieții

În studiile BC I și BC II, îmbunătățirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în săptămâna 4 la pacienții randomizați cu adalimumab 80/40 mg și 160/80 mg, comparativ cu placebo și a fost semnalată, de asemenea, în studiul BC III, în săptămâna 26 și 56 la pacienții din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Uveită la adulți

În două studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea adalimumab la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, non-infecțioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau adalimumab cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

Studiul UV I a evaluat 217 pacienți cu uveită activă chiar dacă au primit tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Toți pacienții au primit la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru controlul bolii. Pacienții au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în săptămâna 19.

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost 'timpul până la apariția eșecului la tratament'. Eșecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie și/sau leziunile vasculare inflamatorii retiniene, celularitatea camerei anterioare (CA), corpului vitros (CV) și acuitatea vizuală optimă corectată (AVCO).

Pacienții care au terminat Studiul UV I și UV II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-o extensie a unui studiu necontrolat pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 de săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue utilizarea medicamentului de studiu după săptămâna 78 până când au putut avea acces la adalimumab.

Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul 19). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 1).

Tabelul 19
Timpul până la apariția eșecului la tratament în studiile UV I și UV II

Analiză tratament	N	Eșec N (%)	Timp median până la eșec (luni)	IR ^a	IC 95 % pentru IR ^a	Valoarea <i>p</i> ^b
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36,0,70	< 0,001
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39,0,84	0,004

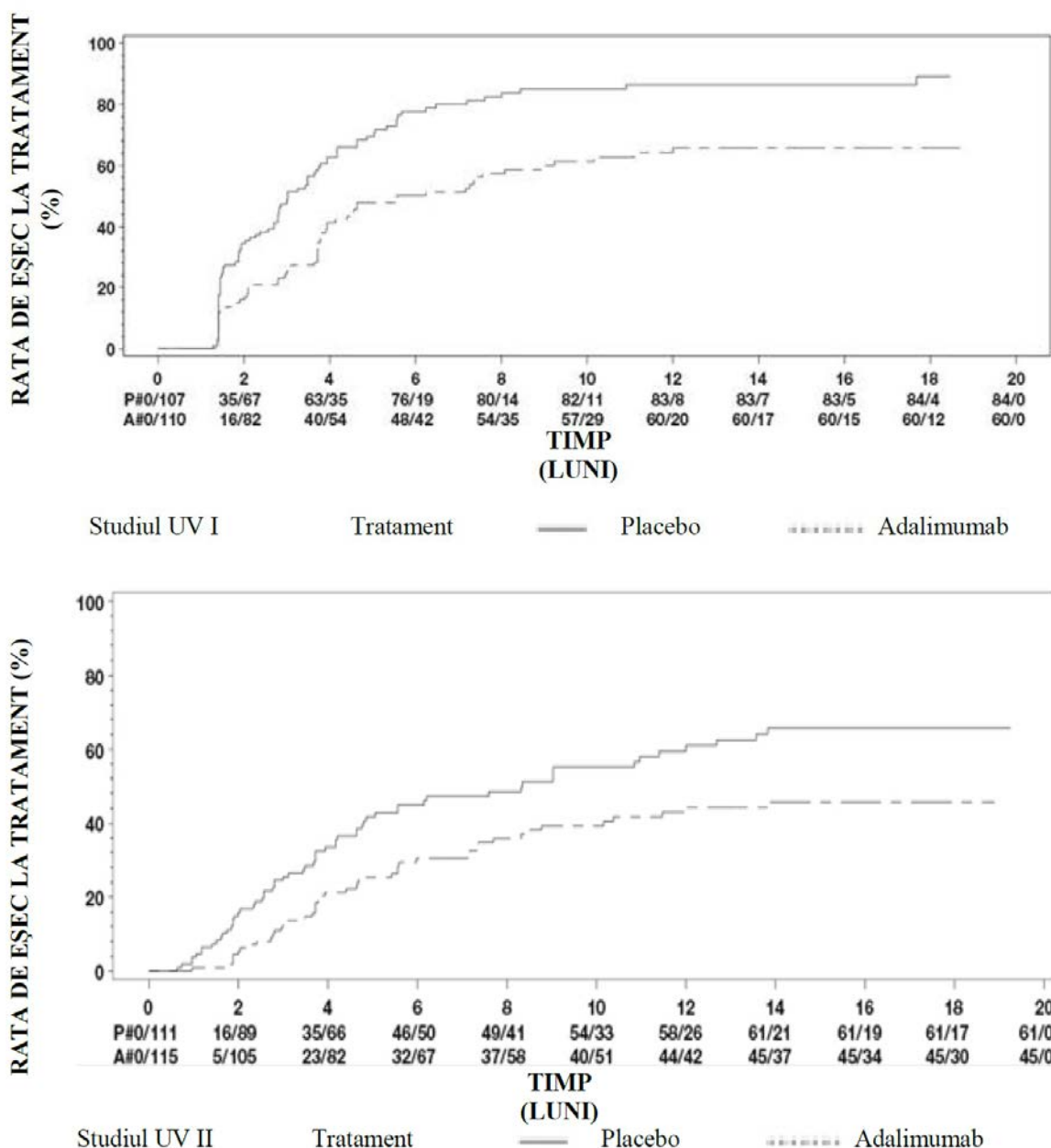
Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

^aIR (indice de risc) pentru adalimumab, comparativ cu placebo, cu privire la reducerea proporțională a riscului, având ca factor tratamentul

^bValoare *p* bilaterală din testul de tip log rank.

^cNE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate dintre subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 1
Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I) sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II)



Notă: P# = Placebo (număr al evenimentelor/număr la risc); A# = adalimumab (număr al evenimentelor/număr la risc).

În studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eșecului la tratament, diferențe semnificative statistic în favoarea adalimumab comparativ cu placebo. În studiul UV II, s-au observat diferențe semnificative statistic doar pentru acuitatea vizuală, dar celelalte componente au fost din punct de vedere numeric în favoarea adalimumab.

Din cei 424 subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a studiilor UV I și UV II, 60 subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74%) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3%) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii

active, celularitatea $CA \leq 0,5 +$, $CV \leq 0,5 +$) utilizând concomitent corticosteroizi în doze $\leq 7,5$ mg pe zi iar 178 (66,2%) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78 AVCO a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorare < 5 litere) la 88,6% din cazuri. Datele după Săptămâna 78 au fost în general în concordanță cu aceste rezultate, dar numărul de subiecți înrolați a scăzut după această dată. În general, dintre pacienții care au întrerupt studiul, 18% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieții

Rezultatele raportate de către pacienți cu privire la funcția vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric, cu diferențe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală și scorul total și, în studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general și sănătatea mintală. În studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică și, în studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică și vederea de aproape.

Imunogenitate

În timpul tratamentului cu adalimumab se pot dezvolta anticorpi împotriva adalimumabului. Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezența anticorpilor anti-adalimumab și apariția evenimentelor adverse.

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AIJp)

Siguranța și eficacitatea adalimumabului la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară activă sau în curs, care au avut o varietate de debut a AJI (cel mai frecvent poliartrită cu factor reumatoid negativ sau pozitiv și oligoartrită extinsă) au fost evaluate în două studii (AIJp I și II).

AIJp I

Au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării adalimumabului într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincluzare deschisă (OL LI) pacienții au fost împărțiți în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) și grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienții din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puțin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienții au primit doza nemodificată de medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toți pacienții au primit adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg, la două săptămâni, timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă, doza minimă, mediană și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 20.

Tabelul 20
Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI

Grup de vârstă	Număr de pacienți la faza inițială N (%)	Doza minimă, mediană și maximă
4–7 ani	31 (18,1)	10, 20 și 25 mg
8–12 ani	71 (41,5)	20, 25 și 40 mg
13–17 ani	69 (40,4)	25, 40 și 40 mg

Pacienții care au avut răspuns ACR 30 pediatric în săptămâna 16 au îndeplinit condițiile să fie randomizați în faza dublu orb (DO) și au primit fie adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg fie placebo, o dată la două săptămâni timp de 32 săptămâni suplimentare, sau până la reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutățirea cu ≥ 30 % de la faza inițială a ≥ 3 din 6 criterii ale scorului ACR pediatric, ≥ 2 articulații active și o îmbunătățire cu > 30 % a cel mult 1 din 6 criterii. După 32 săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienții au îndeplinit condițiile să fie înrolați în faza deschisă prelungită.

Tabelul 21
Răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI forma poliarticulară

Stadiu	MTX		Fără MTX	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultatele eficacității				
Dublu orb 32 săptămâni	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reactivarea bolii la sfârșitul celor 32 săptămâni ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Timp median până la reactivarea bolii	> 32 săptămâni	20 săptămâni	> 32 săptămâni	14 săptămâni

^a Răspuns ACR 30/50/70 pediatric în săptămâna 48 semnificativ mai mare față de cel al pacienților din grupul placebo.

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Printre pacienții care au răspuns în săptămâna 16 (n = 144), răspunsul ACR 30/50/70/90 pediatric s-a menținut până la șase ani, în faza deschisă, la pacienții care au primit adalimumab pe parcursul studiului. În total 19 subiecți, dintre care 11 din grupul de vârstă între 4 și 12 ani la momentul inițierii și 8 din grupul de vârstă între 13 și 17 ani la momentul inițierii, au primit tratament timp de 6 ani sau mai mult.

În general, răspunsurile au fost mai bune și doar la câțiva pacienți au apărut anticorpii atunci când au utilizat tratament asociat adalimumab cu MTX, în comparație cu adalimumab în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă utilizarea adalimumabului în asociere cu MTX și utilizarea adalimumabului în monoterapie la pacienții pentru care utilizarea MTX nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

AIIp II

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 copii (cu vârsta între 2 și 4 ani, sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienților li s-a administrat adalimumab 24 mg/m²

suprafață corporală (SC) până la maxim 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecție subcutanată timp de cel puțin 24 săptămâni. În timpul studiului, majoritatea pacienților a utilizat concomitent metotrexat, și s-a raportat că mai puțini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În săptămâna 12 și săptămâna 24, răspunsul PedACR 30 a fost 93,5 % și respectiv 90 %, utilizând datele observate. Procentul pacienților cu PedACR 50/70/90 în săptămâna 12 și săptămâna 24 a fost 90,3 %/61,3 %/38,7 % și respectiv 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Printre cei care au răspuns (ACR pediatric 30) în săptămâna 24 (n = 27 din 30 de pacienți), în faza extinsă deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 de pacienți au fost tratați timp de 60 săptămâni sau mai mult.

Artrită asociată entezitei

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienți copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderate. Pacienții au fost randomizați să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă, timp în care pacienții au utilizat adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni, timp de încă 192 săptămâni. Criteriul final principal a fost cât s-a modificat procentual de la Faza inițială până în săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulațiilor care au pierdut mobilitatea plus și/sau sensibilitate) care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6 % (modificare mediană procentuală -88,9 %) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6 (modificare mediană procentuală -50 %) la pacienții care au primit placebo. Îmbunătățirea în ceea ce privește numărul de articulații active cu artrită s-a menținut pe întreaga perioadă deschisă până în săptămâna 156 pentru 26 din 31 pacienți (84 %) din grupul adalimumab care au rămas în studiu. Deși nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienților au demonstrat o îmbunătățire clinică a criteriilor finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulații atribuite, numărul articulațiilor umflate, răspuns PedACR 50 și răspuns PedACR 70.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea adalimumab a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un scor de Evaluare globală a medicului (Physician's Global Assessment, PGA) ≥ 4 sau > 20 % interesare a suprafeței corporale (BSA) sau > 10 % interesare BSA cu leziuni foarte groase, sau Indicele de suprafață afectată și de gravitate a psoriazisului (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 20 , sau PASI ≥ 10 cu interesare facială, genitală sau palmară/plantară relevantă clinic) care nu au răspuns corespunzător la tratament topic și helioterapie sau fototerapie.

Pacienților li s-a administrat adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 40 mg), 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 20 mg), sau metotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg săptămânal (până la 25 mg). În săptămâna 16, mai mulți pacienți randomizați la adalimumab 0,8 mg/kg au avut răspuns pozitiv de eficacitate (de exemplu PASI 75) decât cei randomizați la 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 22**Rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți**

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: normal/minim ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotrexat

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX

Pacienții care au obținut PASI 75 și PGA normal sau minim au întrerupt tratamentul timp de până la 36 săptămâni și au fost monitorizați pentru pierderea controlului asupra bolii (adică o agravare a PGA cu cel puțin 2 grade). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni pentru încă 16 săptămâni și ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9 % (15 din 19 subiecți) și PGA normal sau minim de 52,6 % (10 din 19 subiecți).

În perioada deschisă a studiului, răspunsurile PASI 75 și PGA normal sau minim au fost menținute timp de până la încă 52 săptămâni fără noi semnale privind siguranța.

Hidradenită supurativă la adolescenți

Nu s-a desfășurat niciun studiu clinic cu adalimumab la pacienții adolescenți cu HS. Eficacitatea utilizării adalimumab în tratamentul pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită bazându-se pe eficacitatea demonstrată și pe relația expunere-răspuns la pacienții adulți cu HS și pe probabilitatea că evoluția bolii, fiziopatologia și efectele medicamentului sunt substanțial similare cu cele ale pacienților adulți la aceleași niveluri de expunere. Siguranța dozei de adalimumab recomandată la populația de adolescenți cu HS se bazează pe profilul de siguranță al adalimumab în toate indicațiile, atât la pacienții adulți cât și la pacienții adolescenți, la doze similare sau la doze administrate cu o frecvență mai mare (vezi pct 5.2).

Boală Crohn la copii

Adalimumabul a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului de inducție și de întreținere cu doze în funcție de greutatea corporală (< 40 kg sau ≥ 40 kg) la 192 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn (BC) moderată până la severă, definită ca Index de Activitate a Boli Crohn la copii (IABC) scor > 30. Era necesar ca pacienții să nu fi răspuns la tratamentul convențional (inclusiv un corticosteroid și/sau un imunomodulator) pentru BC. De asemenea, pacienții puteau să fi prezentat anterior pierdere a răspunsului sau să aibă intoleranță la infliximab.

Toți pacienții au primit tratament de inducție deschis, cu o doză în funcție de greutatea lor corporală inițială: 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 pentru pacienții ≥ 40 kg și 80 mg și 40 mg, respectiv, pentru pacienții < 40 kg.

În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în funcție de greutatea corporală la timpul respectiv, să le fie administrată fie doza redusă, fie doza standard de întreținere, după cum este prezentat în Tabelul 23.

Tabelul 23
Tratament de întreținere

Greutatea pacientului	Doză redusă	Doză standard
< 40 kg	10 mg la două săptămâni	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	20 mg la două săptămâni	40 mg la două săptămâni

Rezultatele eficacității

Criteriul principal final de evaluare a fost remisia clinică în săptămâna 26, definită ca scorul IABC ≤ 10.

Remisia clinică și răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC cu cel puțin 15 puncte față de valoarea inițială) sunt prezentate în Tabelul 24. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 25.

Tabelul 24
Studiul BC la copii
Remisie clinică și răspuns IABC

	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95	Valoare p*
Săptămâna 26			
Remisie clinică	38,7 %	28,4 %	0,075
Răspuns clinic	59,1 %	48,4 %	0,073
Săptămâna 52			
Remisie clinică	33,3 %	23,2 %	0,100
Răspuns clinic	41,9 %	28,4 %	0,038

* valoare p pentru doza standard de comparație *versus* doza redusă.

Tabelul 25
Studiul BC la copii

Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare și remisia fistulei

	Doza standard 40/20 mg la două săptămâni	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni	Valoare p¹
Întreruperea corticosteroizilor	N = 33	N = 38	
Săptămâna 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Săptămâna 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Întreruperea medicamentelor imunomodulatoare²	N = 60	N = 57	
Săptămâna 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistulei³	N = 15	N = 21	
Săptămâna 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Săptămâna 52	40 %	23,8 %	0,303

¹ valoarea p pentru doza standard de comparație *versus* doza redusă.

² Tratamentul cu medicamente imunosupresante a putut fi întrerupt numai în sau după săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului, dacă pacientul a întrunit criteriul de răspuns clinic.

³ Definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul inițial la cel puțin 2 vizite consecutive post-inițiale

Creșteri semnificative statistic (ameliorare) față de valorile inițiale în săptămâna 26 și 52 în Indicele de Masă Corporală și viteza de creștere în înălțime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

Ameliorări statistice și clinice semnificative față de valorile inițiale au fost de asemenea observate în ambele grupuri de tratament pentru parametri de calitate a vieții (inclusiv IMPACT III).

O sută de pacienți (n = 100) din studiul BC la copii și adolescenți au continuat într-un studiu deschis de extensie pe termen lung. După 5 ani de tratament cu adalimumab, 74,0 % (37/50) din cei 50 pacienți rămași în studiu au continuat să fie în remisiune clinică și 92,0 % (46/50) din pacienți au continuat să aibă un răspuns clinic conform IABC.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care au intoleranță la tratamentul convențional. Aproximativ 16% dintre pacienții din studiu nu au răspuns la tratamentul anti-TNF anterior. Pacienților cărora li s-au administrat corticosteroizi la înscriere li s-a permis să reducă tratamentul cu corticosteroizi după Săptămâna 4.

În perioada de inducție a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi tratament cu adalimumab în regim dublu-orb la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2; sau o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. Ambele grupuri au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a designului studiului, ceilalți 16 pacienți care s-au înscris în perioada de inducție au primit tratament în regim deschis cu adalimumab la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu adalimumab la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni. Înainte de modificarea designului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

Reactivarea bolii a fost definită ca o creștere a PMS de cel puțin 3 puncte (la pacienții cu PMS de 0 până la 2 în Săptămâna 8), de cel puțin 2 puncte (la pacienții cu PMS de 3 până la 4 în Săptămâna 8) sau de cel puțin 1 punct (la pacienții cu PMS de 5 până la 6 în Săptămâna 8).

Pacienții care au îndeplinit criteriile pentru reactivarea bolii în sau după Săptămâna 12 au fost randomizați pentru a primi o doză de re-inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) sau o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) și au continuat să primească ulterior doza de întreținere respectivă.

Rezultatele privind eficacitatea

Criteriile finale primare de evaluare a studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8.

Ratele de remisie clinică conform PMS în Săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de adalimumab în regim dublu-orb sunt prezentate în Tabelul 26.

Tabelul 26
Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Adalimumab^a maximum 160 mg în săptămâna 0/ placebo în săptămâna 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} maximum 160 mg în săptămâna 0 și săptămâna 1 N = 47
Remisie clinică	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
<p>^aAdalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2</p> <p>^bAdalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2</p> <p>^cFără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2</p> <p>Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6</p> <p>Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare</p>		

În Săptămâna 52, remisia clinică conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, răspunsul clinic conform FMS (definit ca o scădere a scorului Mayo ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, vindecarea mucoasei (definită ca subscor endoscopic Mayo ≤ 1) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, remisia clinică conform FMS la pacienții în remisie în Săptămâna 8 și proporția subiecților în remisie fără corticosteroizi conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții care au primit doze de întreținere de adalimumab în regim dublu-orb de maximum 40 mg la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de maximum 40 mg în fiecare săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 27).

Tabelul 27
Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Adalimumab^a maximum 40 mg la două săptămâni N = 31	Adalimumab^b maximum 40 mg în fiecare săptămână N = 31
Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în săptămâna 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8 ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână ^c La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Criteriile de evaluare exploratorie suplimentare privind eficacitatea au inclus răspunsul clinic conform Indexului de activitate al colitei ulcerative la copii și adolescenți (PUCAI) (definit ca o scădere a PUCAI \geq 20 de puncte față de valoarea inițială) și remisia clinică conform PUCAI (definită ca PUCAI < 10) în Săptămâna 8 și Săptămâna 52 (Tabelul 28).

Tabelul 28
Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Adalimumab^a maximum 160 mg în săptămâna 0/ placebo în săptămâna 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} maximum 160 mg în săptămâna 0 și săptămâna 1 N = 47
Remisie clinică conform PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Săptămâna 52	
	Adalimumab^d maximum 40 mg la două săptămâni N = 31	Adalimumab^e maximum 40 mg în fiecare săptămână N = 31
Remisie clinică conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
<p>^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2</p> <p>^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2</p> <p>^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2</p> <p>^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni</p> <p>^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână</p> <p>Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6</p> <p>Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare</p> <p>Nota 3: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52</p>		

Dintre pacienții tratați cu adalimumab care au primit tratament de re-inducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33 %) au obținut un răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu adalimumab. S-au observat creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale vitezei de creștere în înălțime la grupurile tratate cu adalimumab și creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale indicelui de masă corporală la subiecții cărora li s-a administrat o doză mare de întreținere de maximum 40 mg (0,6 mg/kg) în fiecare săptămână.

Uveită la copii

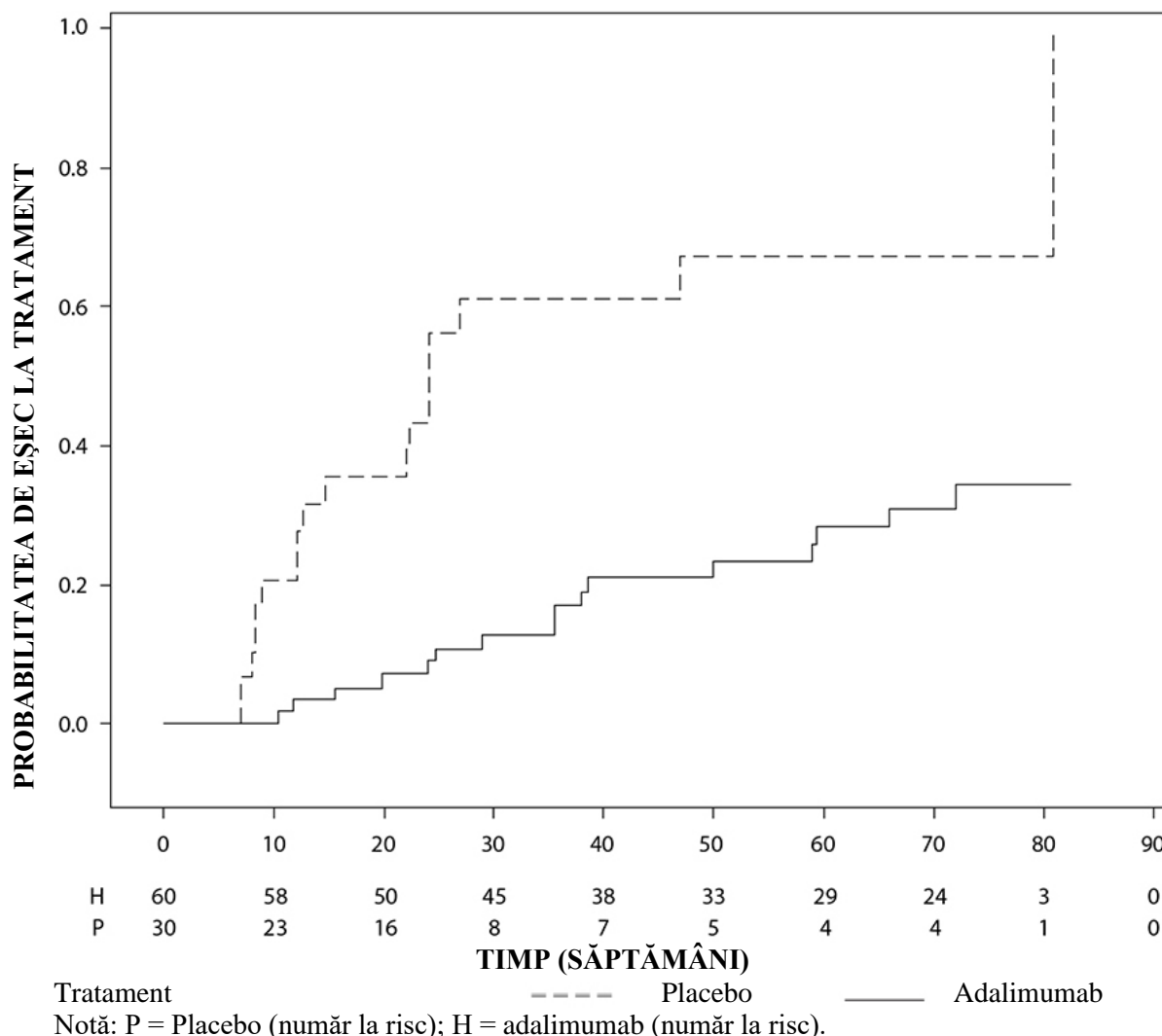
Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 pacienți copii cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă activă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienții au primit fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau < 30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau \geq 30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat.

Obiectivul primar a fost „timpul până la apariția eșecului la tratament”. Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea comorbidităților oculare susținute sau agravarea comorbidităților oculare, utilizarea neautorizată a medicamentelor concomitente și oprirea tratamentului pe o perioadă lungă de timp.

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2, $p < 0,0001$ din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții tratați cu placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec de tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (RR = 0,25 [Î 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a 24 mg/m² (maximum 40 mg) la două săptămâni la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJI) care aveau vârsta între 4 și 17 ani, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru (valori măsurate din săptămâna 20 până în săptămâna 48), a fost de 5,6 ± 5,6 μg/ml (CV 102 %) în cazul în care s-a utilizat adalimumab fără metotrexat, și de 10,9 ± 5,2 μg/ml (CV 47,7 %) în cazul utilizării concomitente a metotrexatului.

La pacienții cu AJI forma poliarticulară care aveau vârsta între 2 până la 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg doza de adalimumab 24 mg/m², concentrațiile plasmatice medii la starea de echilibru a adalimumabului au fost de 6,0 ± 6,1 μg/ml (101 % CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat și de 7,9 ± 5,6 μg/ml (71,2 % CV) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m² (maximum 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentrațiile serice medii la starea de echilibru ale adalimumabului (valori măsurate în săptămâna 24) au fost de 8,8 ± 6,6 μg/ml atunci

când adalimumab s-a administrat fără metotrexat și de $11,8 \pm 4,3$ $\mu\text{g/ml}$ atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

După administrarea subcutanată a $0,8$ mg/kg (maximum 40 mg) o dată la două săptămâni la copiii și adolescenții cu psoriazis în plăci cronic, media \pm DS la starea de echilibru a concentrației minime de adalimumab a fost de aproximativ $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$ (79 % CV).

Expunerea la adalimumab a pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți copii în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). La pacienții adolescenți cu HS doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. Deoarece expunerea la adalimumab poate fi influențată de greutate, adolescenții care au greutate mai mare și care nu au un răspuns corespunzător pot să beneficieze de doza recomandată la adulți de 40 mg săptămânal.

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducție de tip deschis de adalimumab a fost de $160/80$ mg sau $80/40$ mg în săptămânile 0 și respectiv 2, în funcție de greutatea corporală cu limita de 40 kg . În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcție de greutatea corporală, fie la doza standard ($40/20$ mg la două săptămâni) fie la doza redusă ($20/10$ mg la două săptămâni). Media (\pm DS) concentrațiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg ($160/80$ mg) și $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ pentru pacienții cu greutatea < 40 kg ($80/40$ mg).

Pentru pacienții care au menținut tratamentul randomizat, media (\pm DS) concentrațiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ pentru grupul cu doză standard și $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ pentru grupul cu doză redusă. Concentrațiile medii minime au fost menținute la pacienții care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienții care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentrațiile serice medii (\pm DS) ale adalimumab în săptămâna 52 au fost de $15,3 \pm 11,4$ g/mL ($40/20$ mg , săptămânal) și de $6,7 \pm 3,5$ g/mL ($20/10$ mg , săptămânal).

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți pediatrici în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în cazul utilizării unei doze de încărcare la copii cu vârsta < 6 ani. Datele anticipate privind expunerile indică faptul că, în absența metotrexatului, doza de încărcare poate duce la o creștere inițială a expunerii sistemice.

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitate maximă de răspuns ACR 50 pediatric (EC50) a fost de 3 $\mu\text{g/ml}$ (IÎ 95%: $1-6$ $\mu\text{g/ml}$).

Relația expunere-răspuns între concentrația de adalimumab și eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic sever a fost stabilită pentru PASI 75 și respectiv PGA normal sau minim. PASI 75 și PGA normal sau minim au crescut cu creșterea concentrației de adalimumab, ambele cu o EC50 aparentă similară de aproximativ $4,5$ $\mu\text{g/ml}$ (IÎ 95% $0,4-47,6$ și respectiv $1,9-10,5$).

Adulți

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg , absorbția și distribuția adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg , a fost de 64 %. După administrarea de doze unice intravenoase variind între $0,25$ și 10 mg/kg , concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de $0,5$ mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră , volumul de distribuție (V_{ss}) a variat între 5 și

6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96 % din concentrațiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 µg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 µg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentrațiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg la două săptămâni și săptămânal.

La pacienții adulți cu psoriazis, media la starea de echilibru a concentrației minime a fost de 5 µg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

Pacienții adulți cu hidradenită supurativă care au primit o doză de 160 mg adalimumab în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2 au atins concentrații serice ale adalimumab de aproximativ 7 µg/ml până la 8 µg/ml în săptămâna 2 și săptămâna 4. În timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal, media la starea de echilibru a concentrației minime din săptămâna 12 până în săptămâna 36 a fost de aproximativ 8 µg/ml până la 10 µg/ml.

La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 µg/ml în timpul perioadei de inițiere la doza de încărcare adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg în săptămâna 2. La doza de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 µg/ml în timpul perioadei de inițiere. S-a observat la pacienții cu boală Crohn care au primit o doză de întreținere adalimumab 40 mg la două săptămâni, o medie a concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 µg/ml.

După administrarea subcutanată a unei doze în funcție de greutatea corporală de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni la copii și adolescenți cu colită ulcerativă, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, a fost de $5,01 \pm 3,28$ µg/ml în Săptămâna 52. Pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, (\pm SD) a fost de $15,7 \pm 5,60$ µg/ml în Săptămâna 52.

La pacienții adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în săptămâna 1, a avut ca rezultat concentrații medii la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 µg/ml.

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, și pacienți copii și adolescenți cu greutatea \geq 40 kg cu BC și CU).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 pacienți cu PR au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumabului odată cu creșterea greutății corporale. După ajustarea dozei în funcție de diferențele de greutate, sexul și vârsta au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentrațiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienții cu AAA măsurabili.

Insuficiență hepatică sau renală

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu evidențiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doză unică, după doze repetate și genotoxicitatea.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomolgus cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale feților datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate și nici o evaluare standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Acid citric monohidrat
Histidină
Clorhidrat monohidrat de histidină
Sorbitol
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra flaconul în ambalajul său original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în flacon de unică folosință (sticlă de tip I), prevăzut cu dop din cauciuc, sistem de prindere din aluminiu și sistem etanș de închidere de tip flip-off.

1 ambalaj cu 2 cutii, fiecare conținând:

1 flacon (soluție sterilă 0,8 ml), 1 seringă sterilă goală, 1 ac, 1 adaptor pentru flacon și 2 tampoane cu alcool.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10
2616LR Delft
Olanda

8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1216/009

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 august 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută de 0,4 ml conține adalimumab 40 mg.

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 0,4 ml conține adalimumab 40 mg.

Adalimumabul este un anticorp monoclonal uman recombinant produs în celulele ovariene de hamster chinezesc.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Acest medicament nu conține excipient(ți) cu efect cunoscut.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)
Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Imraldi în asociere cu metotrexat este indicat în:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți netratați anterior cu metotrexat.

Imraldi poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

S-a demonstrat că adalimumabul reduce rata progresiei distrucției articulare evidențiată radiologic și ameliorează funcționalitatea articulară, atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară

Imraldi în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice active forma poliarticulară, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Imraldi poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat (vezi pct. 5.1 pentru eficacitatea în monoterapie). Nu a fost studiată utilizarea adalimumabului la pacienții cu vârsta sub 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Imraldi este indicat în tratamentul artritei active asociate entezitei la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional sau care au intoleranță la acest tratament (vezi pct. 5.1).

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

Imraldi este indicat în tratamentul spondilitei anchilozante active severe, la pacienți adulți, atunci când răspunsul la tratamentul convențional este inadecvat.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Imraldi este indicat în tratamentul adulților cu spondiloartrită axială severă fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante dar cu semne obiective de inflamație manifestate prin valori crescute ale PCR și/sau RMN, care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS).

Artrită psoriazică

Imraldi este indicat în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la pacienți adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală este inadecvat.

La pacienții cu subtipul de boală poliarticulară simetrică s-a demonstrat prin folosirea razelor X că adalimumabul reduce rata de progresie a afectării articulațiilor periferice (vezi pct. 5.1) și îmbunătățește activitatea fizică.

Psoriazis

Imraldi este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Imraldi este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Hidradenită supurativă (HS)

Imraldi este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă, la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Boală Crohn

Imraldi este indicat în tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care nu au răspuns la un tratament corespunzător și complet cu medicamente corticosteroidiene și/sau

imunopresoare; sau la pacienții care au intoleranță la acest tratament sau cărora le este contraindicat din motive medicale.

Boală Crohn la copii

Imraldi este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la copii (de la vârsta de 6 ani) atunci când nu au răspuns la tratamentul convențional, inclusiv la tratamentul nutrițional inițial și la medicamente corticosteroiene și/sau imunopresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colita ulcerativă

Imraldi este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA) sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Colită ulcerativă la copii și adolescenți

Imraldi este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienții copii și adolescenți (de la vârsta de 6 ani) care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Uveită

Imraldi este indicat pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

Uveită la copii

Imraldi este indicat pentru tratamentul uveitei anterioare non-infecțioase cronice la copii cu vârsta de la 2 ani care nu au avut un răspuns adecvat sau au intoleranță la tratamentul convențional, sau pentru care tratamentul convențional este inadecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Imraldi trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Imraldi. Înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi, medicii oftalmologi sunt sfătuiți să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experiență în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienților tratați cu Imraldi trebuie să li se dea Cardul de reamintire pentru pacient.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Imraldi dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

În timpul tratamentului cu Imraldi, terapiile concomitente (de exemplu medicamentele corticosteroiene și/sau imunomodulatoare) trebuie ajustate.

Doze

Poliartrită reumatoidă

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată. Tratamentul cu metotrexat trebuie continuat pe durata tratamentului cu Imraldi.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Imraldi. În ceea ce privește asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct. 4.4 și 5.1.

Atunci când este utilizat în monoterapie, unii pacienți care prezintă o diminuare a răspunsului la Imraldi 40 mg la două săptămâni, pot beneficia de creșterea dozei de adalimumab la 40 mg, o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Înteruperea administrării

Înteruperea administrării dozei poate fi necesară, de exemplu înainte de intervenții chirurgicale sau dacă apare o infecție gravă.

Datele disponibile sugerează că reintroducerea tratamentului cu adalimumab după o întrerupere de 70 zile sau mai lungă a determinat un răspuns clinic de aceeași amploare și un profil de siguranță similar cu cel observat înainte de întreruperea administrării.

Spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și artrită psoriazică

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Psoriazis

Doza de Imraldi recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut un răspuns adecvat la utilizarea Imraldi 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu 40 mg administrat săptămânal sau 80 mg la două săptămâni trebuie reevaluate atent în cazul unui pacient care nu răspunde adecvat după creșterea frecvenței dozei (vezi pct. 5.1). Dacă se obține un răspuns adecvat la doza de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, doza poate fi scăzută ulterior la 40 mg la două săptămâni.

Hidradenită supurativă

Doza recomandată de Imraldi la pacienții adulți cu hidradenită supurativă (HS) este inițial de 160 mg în Ziua 1 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau sub formă de două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu în Ziua 15

(administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi). Două săptămâni mai târziu (Ziua 29) se continuă cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi). Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Imraldi. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Imraldi, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în această perioadă.

Dacă trebuie întrerupt tratamentul, se poate reintroduce Imraldi 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (vezi pct. 5.1).

Beneficiul și riscul pe termen lung al tratamentului trebuie să fie reevaluate periodic (vezi pct 5.1).

Boală Crohn

La inițierea tratamentului, doza de Imraldi recomandată pentru pacienții adulți cu boala Crohn moderată până la severă este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi), cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului.

După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecției subcutanate. Ca alternativă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Imraldi și semnele și simptomele bolii au reapărut, Imraldi se poate readministra. Experiența privind readministrarea după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

În timpul tratamentului de întreținere, se poate scădea treptat doza de corticosteroizi, conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns redus la tratamentul cu Imraldi 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei de Imraldi la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Unii pacienți care nu au răspuns la tratament până în săptămâna 4 pot beneficia de un tratament continuu de întreținere până în săptămâna 12. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au răspuns în această perioadă.

Colită ulcerativă

Dozele de Imraldi recomandate în faza de inducție pentru pacienții adulți cu colită ulcerativă forma moderată până la severă, este de 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții pe zi, timp de două zile consecutive) și 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi). După inițierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni prin injecții subcutanate.

În timpul tratamentului de menținere, se poate scădea treptat doza de corticosteroizi conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns insuficient la tratamentul cu Imraldi 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei de Imraldi la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile arată că răspunsul clinic se obține de obicei în 2-8 săptămâni de tratament. Tratamentul cu Imraldi nu trebuie continuat la pacienții care nu au răspuns la tratament în această perioadă.

Uveită

Doza de Imraldi inițială recomandată pentru pacienții adulți cu uveită este de 80 mg, urmată de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Experiența legată de inițierea tratamentului cu Imraldi în monoterapie este limitată. Tratamentul cu Imraldi poate fi inițiat în asociere cu corticosteroizi și/sau cu alte medicamente imunomodulatoare non-biologice. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la inițierea tratamentului cu Imraldi.

Se recomandă ca beneficiile și riscurile continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Populații speciale

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Adalimumabul nu a fost studiat în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Copii și adolescenți

Seringa preumplută și stiloul injector (pen) preumplut Imraldi sunt disponibile numai în doze de 40 mg. Prin urmare, nu se poate administra Imraldi în seringă preumplută și în stilou injector (pen) preumplut pacienților copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză completă de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte forme farmaceutice care oferă această opțiune.

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la 2 ani

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 2 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 1). Imraldi se administrează injectabil subcutanat la două săptămâni.

Tabelul 1. Doza de Imraldi la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Greutate pacient	Doza
10 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la pacienți cu vârsta mai mică de 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 2). Imraldi se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 2. Doza de Imraldi la pacienți cu artrită asociată entezitei

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta mai mică de 6 ani.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu psoriazis în plăci cu vârsta între 4 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 3). Imraldi se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 3. Doza de Imraldi la copii cu psoriazis în plăci

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Dacă este indicată reluarea tratamentului cu Imraldi, trebuie urmate recomandările de mai sus referitoare la doză și la durata tratamentului.

Siguranța adalimumabului la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci a fost evaluată pentru o perioadă medie de 13 luni.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Hidradenită supurativă la adolescenți (de la vârsta de 12 ani, cu o greutate de cel puțin 30 kg)

Nu s-au desfășurat studii clinice cu adalimumab la pacienți adolescenți cu HS. Doza de adalimumab la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct. 5.2).

Doza de Imraldi recomandată este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1 prin injecție subcutanată.

La pacienții adolescenți care nu au răspuns corespunzător la Imraldi 40 mg la două săptămâni, se poate lua în considerare o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Imraldi. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Imraldi, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în timpul acestei perioade de timp.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Imraldi, acesta poate fi reluat ulterior, dacă este cazul.

Beneficiul și riscul continuării pe termen lung al tratamentului trebuie să fie evaluate periodic (vezi datele pentru adulți la pct 5.1).

Pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani, utilizarea adalimumabului nu este relevantă pentru această indicație.

Boala Crohn la copii și adolescenți

Doza de Imraldi recomandată la pacienții cu boala Crohn cu vârsta între 6 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 4). Imraldi se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 4. Doza de Imraldi la copii cu boala Crohn

Greutate pacient	Doza de inducție	Doza de menținere începând cu săptămâna 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 <p>În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză:</p> <ul style="list-style-type: none">80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 <p>În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză:</p> <ul style="list-style-type: none">160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:

- < 40 kg: 20 mg săptămânal
- ≥ 40 kg: 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni

Continuarea tratamentului trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament până în săptămâna 12.

Pentru această indicație nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Doza de Imraldi recomandată pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu colită ulcerativă se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 5). Imraldi se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 5. Doza de Imraldi pentru pacienții copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu săptămâna 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg în săptămâna 0 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) și • 40 mg în săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 40 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive) și • 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) 	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg la două săptămâni

* Pacienții copii și adolescenți care împlinesc vârsta de 18 ani în timpul tratamentului cu Imraldi ar trebui să continue cu doza de întreținere prescrisă.

Continuarea tratamentului peste 8 săptămâni trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea Imraldi la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Imraldi poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Artrita psoriazică și spondiloartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Pentru indicațiile spondilita anchilozantă și artrita psoriazică nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii.

Copii și adolescenți cu uveită

Doza de Imraldi recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 6). Imraldi se administrează prin injecție subcutanată.

La copii și adolescenți cu uveită, nu există date privind utilizarea tratamentului cu adalimumab fără tratament asociat cu metotrexat.

Tabelul 6. Doza de Imraldi la pacienți copii cu uveită

Greutate pacient	Doza
< 30 kg	20 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Imraldi, o doză de încărcare de 40 mg pentru pacienții cu greutatea < 30 kg sau 80 mg pentru pacienții cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu adalimumab la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea adalimumab la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu este relevantă.

Se recomandă ca beneficiul și riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Imraldi se administrează subcutanat. Instrucțiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Pentru administrarea unei doze întregi de 40 mg, pacienții au la dispoziție o seringă preumplută și un stilou injector (pen) preumplut de 40 mg.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecții grave cum sunt stări septice și infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

Pacienții care utilizează antagoniști TNF au un risc crescut de apariție a infecțiilor severe. Alterarea funcției pulmonare crește riscul de apariție a infecțiilor. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați atent în vederea detectării infecțiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Imraldi. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Imraldi nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Imraldi, trebuie luate în considerare riscul și beneficiile tratamentului în cazul pacienților care au fost expuși la tuberculoză și al pacienților care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte Infecții oportuniste*).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție pe durata tratamentului cu Imraldi trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Imraldi trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă sau sepsis și trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecția este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Imraldi la pacienții cu antecedente de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispuce la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecții grave

S-au raportat infecții grave, inclusiv sepsis cauzat de infecții bacteriene, micobacteriene, infecții micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecții oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza și pneumocistoza, la pacienții care utilizează adalimumab.

Alte infecții grave raportate în studii clinice sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică și septicemia. S-au raportat spitalizări sau decese ca urmare a infecțiilor.

Tuberculoză

Au fost raportate cazuri de tuberculoză, inclusiv reactivarea și debutul tuberculozei la pacienții care utilizează adalimumab. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (ca de exemplu forma diseminată).

Înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inactive (latente). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienților, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică) trebuie efectuate la toți pacienții (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea acestor teste și rezultatele să fie înregistrate pe „Cardul de reamintire pentru pacient”. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Imraldi nu trebuie inițiat (vezi pct. 4.3).

În toate situațiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenție raportul beneficiu/risc al tratamentului.

Dacă este suspectată tuberculoza latentă, trebuie consultat un medic specialist în tratamentul tuberculozei.

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Imraldi trebuie inițiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale.

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi la pacienții cu mai mulți factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum și la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză reactivată la pacienții tratați cu adalimumab. Unii pacienți care au fost tratați cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu adalimumab.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Imraldi apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Alte infecții oportuniste

Au fost raportate infecții oportuniste, inclusiv infecții micotice invazive, la pacienții care utilizează adalimumab. Aceste infecții nu sunt întotdeauna recunoscute la pacienții care utilizează antagoniști TNF și acest lucru a dus la întârzieri în administrarea tratamentului adecvat, uneori având ca rezultat decesul.

Trebuie suspectată o infecție micotică invazivă în cazul pacienților care prezintă semne și simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpirații, tuse, dispnee și/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoțite sau nu de șoc și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Imraldi. La acești pacienți, diagnosticarea și administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienților cu infecții micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienții cărora li se administrează antagoniști de TNF, inclusiv adalimumab și care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen de suprafață pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluție letală. Înaintea inițierii tratamentului cu Imraldi, pacienții trebuie testați din punct de vedere a prezenței infecției VHB. Pentru pacienții cu test pozitiv pentru infecția cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experiență în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Imraldi trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și timp de câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării HVB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Imraldi trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susținere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF (factor de necroză tumorală), printre care și adalimumabul, au fost asociați în situații rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici de boală demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple și nevritei optice și de boală demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Imraldi trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, pre-existente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecțiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Imraldi. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienții cu uveită intermediară non-infecțioasă, înainte de începerea tratamentului și, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Imraldi trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariție.

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacții alergice grave asociate cu utilizarea adalimumabului. În timpul studiilor clinice, reacțiile alergice non-grave asociate tratamentului cu adalimumab au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente. După administrarea adalimumabului, au fost raportate reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de Imraldi trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 64 pacienți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab, nu s-au evidențiat scăderea hipersensibilității de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK efectoare, de monocite/macrofage și de neutrofile.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniștii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienților care au primit antagoniști TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Totuși, incidența a fost rară. În observațiile de după punere pe piață, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști TNF. Există o creștere a riscului inițial privind apariția limfoamelor și a leucemiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor, leucemiei și a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață, s-au raportat afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și tineri (cu vârsta de până la 22 ani) tratați cu antagoniști TNF (tratament inițiat la vârsta ≤ 18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariției afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecțiune cu evoluție gravă și de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T hepatosplenice apărute în timpul tratamentului cu adalimumab s-au întâlnit la pacienții tineri cărora li se administrează concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenție riscul potențial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu adalimumabul. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Imraldi (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu adalimumab după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauții suplimentare atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu adalimumab la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Imraldi, toți pacienții și mai ales pacienții cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienții cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinați pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip ne-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom și carcinom cu celule Merkel la pacienții care au utilizat un tratament cu medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab, au fost raportate la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toți pacienții aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagoniști TNF la pacienții BPOC precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaște dacă tratamentul cu adalimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau a cancerului de colon. Toți pacienții cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienți cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară), sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testați pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament și pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie conform recomandărilor locale.

Reacții hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul folosirii adalimumabului au fost raportate reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc Imraldi trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Imraldi trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 și la

vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienții care primesc adalimumab.

Se recomandă ca pacienții copii și adolescenți, dacă este posibil, să fie aduși la zi cu imunizările, în concordanță cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu adalimumab.

Pacienții tratați cu adalimumab pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuși *in utero* la adalimumab, nu este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive la pacienții care au primit tratament cu adalimumab. Imraldi trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Imraldi este contraindicat în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Imraldi trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele pre-existente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Imraldi poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu adalimumab privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Imraldi dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Imraldi și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra și un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecții grave fără evidențierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacții adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea, și în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab și anakinra (vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană adalimumabului cu alte MARMB-uri biologice (de exemplu anakinra și abatacept) sau alți antagoniști TNF, din cauza creșterii riscului de apariție a infecțiilor, inclusiv a infecțiilor grave și a altor potențiale interacțiuni farmacologice (vezi pct. 4.5).

Chirurgie

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu adalimumab. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire lung al adalimumabului. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Imraldi, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu adalimumab.

Ocluzie intestinală

Eșecul tratamentului bolii Crohn poate indica prezența unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu adalimumab nu agravează sau nu determină apariția stricturilor.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 65 ani tratați cu adalimumab, frecvența infecțiilor severe a fost mai mare (3,7 %) decât la pacienții cu vârsta sub 65 ani (1,5 %). Unele dintre cazuri au avut evoluție letală. Este necesară atenție deosebită în ceea ce privește riscul de infecție atunci când se tratează vârstnici.

Copii și adolescenți

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză de 0,4 ml, adică practic nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Adalimumabul a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, precum și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumabul a fost administrat împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea în monoterapie. Administrarea adalimumabului fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de Imraldi cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagoniști TNF”).

Administrarea simultană de Imraldi cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagoniști TNF”).

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Imraldi.

Sarcină

Un număr mare (aproximativ 2100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu nașterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1500 de sarcini la gravide expuse în primul trimestru, nu a indicat o creștere a ratei de apariție a malformațiilor la nou-născut.

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Obiectivul primar a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Nu s-a observat o diferență semnificativă între procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere la femeile cu PR (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% ÎI 0,31-4,16) și BC (1,31 valoarea RR neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) tratate cu adalimumab comparativ cu cele netratate cu adalimumab. Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% ÎI 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru obiectivele secundare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-

au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogeneză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală a adalimumab (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a TNF α . În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară și este prezent în serul nou născuților femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecință, acești sugari pot prezenta un risc crescut de infecții. La sugarii care au fost expuși *in utero* la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptare

Informații limitate din literatura publicată indică faptul că adalimumab este excretat în laptele matern în concentrații foarte mici, cu prezența adalimumab în laptele uman la concentrații de 0,1% până la 1% din concentrația prezentă în serul matern. Administrate pe cale orală, proteinele imunoglobulinei G sunt supuse proteolizei intestinale și au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/copiilor alăptați. În consecință, adalimumab poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Imraldi poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de Imraldi poate să apară vertij și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumabul a fost studiat la 9.506 pacienți în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate și deschise o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei), precum și pacienți cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6.089 pacienți care au primit adalimumab și 3.801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu-orb din cadrul studiilor pivot a fost de 5,9 % pentru pacienții care au primit adalimumab și 5,4 % pentru grupul de control.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt infecțiile (cum sunt rinofaringită, infecții ale tractului respirator superior și sinuzită), reacții la locul de injecție (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee și durere musculoscheletică.

S-au raportat reacții adverse grave la adalimumab. Antagoniști TNF, cum este adalimumabul, afectează sistemul imunitar și utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecțiilor și a cancerului.

S-au raportat de asemenea la adalimumab infecții amenințătoare de viață sau letale (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TB), reactivarea hepatitei B (HVB) și variate malignități (inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

S-au raportat de asemenea reacții grave hematologice, neurologice și autoimune. Acestea includ cazuri rare de pancitopenie, anemie aplastică, evenimente de demielinizare centrală și periferică și cazuri de lupus eritematos sistemic, manifestări asociate lupusului și sindrom Stevens-Johnson.

Copii și adolescenți

În general, evenimentele adverse la copii au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în Tabelul 7 de mai jos: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității. Au fost incluse și reacțiile adverse cu frecvența cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicații. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme și organe” apare un asterisc (*) dacă se găsesc informații suplimentare în capitolele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 7
Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări*	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator (inclusiv infecții ale tractului respirator inferior și superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită și pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	Infecții generalizate (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții micotice, infecții articulare

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹⁾
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat cu excepția melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puțin frecvente	Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie ¹⁾
	Necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T ¹⁾ , carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) ¹⁾ , Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatică*	Foarte frecvente	Leucopenie (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergii sezonieră)
	Mai puțin frecvente	Sarcoidoză ¹⁾ , vasculită
	Rare	Anafilaxie ¹⁾
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Creșterea lipidelor serice
	Frecvente	Hipopotasemie, creșterea acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	Accident cerebrovascular ¹⁾ , tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹⁾
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate, tinitus
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic ¹⁾ , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom
	Mai puțin frecvente	Anevrism aortic, obstrucții arteriale, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Frecvente	Astm bronșic, dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	Embolism pulmonar ¹⁾ , pneumonie interstițială, bronhopneumonie cronică obstructivă, pneumopatie, revărsat pleural ¹⁾
	Rare	Fibroză pulmonară ¹⁾
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greață și vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforație intestinală ¹⁾
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creșterea enzimelor hepatice serice
	Mai puțin frecvente	Colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, creșterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B ¹⁾ , hepatită autoimună ¹⁾
	Necunoscută	Insuficiență hepatică ¹⁾
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) ¹⁾ , urticarie, vânătaii (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie ¹⁾ , prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf ¹⁾ , sindrom Stevens Johnson ¹⁾ , edem angioneurotic ¹⁾ , vasculită cutanată ¹⁾ , reacți cutanată de tip lichenoid ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei ¹⁾
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului ¹⁾
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală, hematurie
	Mai puțin frecvente	Nicturie
Tulburări ale	Mai puțin	Tulburări de erecție

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
aparaturii genitale și sânelui	frecvente	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, febră ¹⁾
	Mai puțin frecvente	Inflamație
Investigații diagnostice*	Frecvente	Tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creșterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate ²⁾
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informații suplimentare se găsesc și în capitolele 4.3, 4.4 și 4.8.

** inclusiv studii deschise extinse

¹⁾ inclusiv datele din raportările spontane

²⁾ În cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutății corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) - 0,4 kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat, însă poate fi asociat cu efectul antiinflamator al adalimumabului

Hidradenită supurativă

Profilul de siguranță pentru pacienții cu HS cu tratament săptămânal cu adalimumab a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al adalimumabului.

Uveită

Profilul de siguranță pentru pacienții cu uveită tratați cu adalimumab o dată la două săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al adalimumabului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenți și adulți, 12,9 % dintre pacienții tratați cu adalimumab au prezentat reacții la locul injectării (eritem și/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacție), comparativ cu 7,2 % din pacienți cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacțiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecții

În studiile clinice pivot controlate la copii, adolescenți și adulți, rata infecțiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienții tratați cu adalimumab și de 1,46 per an-pacient de tratament la

pacienții tratați cu placebo și comparator activ. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de infecții ale rinofaringelui, infecții ale tractului respirator superior și sinuzită. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu adalimumab după vindecarea infecțiilor.

Incidența infecțiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienților tratați cu adalimumab și de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienților tratați cu placebo și comparator activ.

În studiile clinice controlate și deschise la copii, adolescenți și adulți în care s-a folosit adalimumab, au fost raportate infecții grave (inclusiv infecții letale, care au apărut rar), incluzând tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară și localizări extra-pulmonare) și infecții oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extrapulmonară, blastomicoză, coccidioomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză și listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului și pot reflecta recrudescența unei boli latente.

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienți copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienți. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 192 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienți. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. Nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 93 de pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 65,3 ani-pacient în timpul unui studiu clinic cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți pediatrici cu uveită, la 60 pacienți pediatrici cu o expunere de 58,4 ani-pacienți nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulți cu adalimumab la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și uveită cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani-pacienți dintre 5291 pacienți tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95 %), *versus* o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienți dintre 3444 pacienți din grupul control (durata mediană de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 8,8 (6,0- 13,0) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95 %) și de 3,2 (1,3- 7,6) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95 %) și 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranță 95 %) a fost de 0,7 (0,2 - 2,7) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1 - 4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control.

Combinând etapele controlate ale acestor studii și studiile de tip extins, deschise, în desfășurare și finalizate cu o durată mediană de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 pacienți și peste 26439 ani-pacienți de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip ne-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienți și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienți.

În experiența de după punerea pe piață, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienții cu poliartrită reumatoidă, a fost raportată o rată a afecțiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani tratament-pacienți. Rata raportată pentru cancerul cutanat de tip ne-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 ani tratament-pacienți (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9 % din pacienții tratați cu adalimumab și la 8,1 % din pacienții care au primit placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în săptămâna 24. Doi pacienți din cei 3441 tratați cu adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lopică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepato-biliare

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu poliartrita reumatoidă și cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 104 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 3,7 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,6 % dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani și la pacienți cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 6,1 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,3 % dintre pacienții din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creștere a ALT $\geq 3 \times$ LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la < 4 ani.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu boală Crohn și colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind de la 4 la 52 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSNs-a întâlnit la 0,9 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,9 % dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienți copii cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea și siguranța a două scheme de tratament de întreținere ajustate în funcție de greutate care au urmat tratamentului de inducție ajustat în funcție de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times$ LNS la 2,6 % (5/192) dintre toți pacienții din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la inițierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienți cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 24 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 1,8 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,8 % dintre pacienții din grupul de control.

Nicio creștere a ALT $\geq 3 \times$ LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu adalimumab (doze inițiale de 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni din săptămâna 4), la pacienți cu hidradenită supurativă cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 16 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 0,3 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,6 % dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate cu adalimumab cu durată de până la 80 săptămâni (doze inițiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1) la pacienți adulți cu uveită tratați cu adalimumab expunerea mediană a fost de 166,5 zile și respectiv de 105,0 zile la pacienții din grupul control, iar creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 2,4 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 2,4 % dintre pacienții din grupul control.

În studiul controlat de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă (N = 93), care a evaluat eficacitatea și siguranța unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni (N = 31) și ale unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână (N = 32), după administrarea dozei de inducție, stabilite în funcție de greutatea corporală, de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N = 63) sau a unei doze de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N = 30), s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN la 1,1 % (1/93) dintre pacienți.

În studiile clinice pentru toate indicațiile, pacienții cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici și, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii și au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficiență hepatică, precum și afecțiuni hepatice mai puțin severe, care pot preceda insuficiența hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulți, s-a observat o incidență mai mare a reacțiilor adverse legate de malignitate și de infecții grave atunci când se utilizează concomitent adalimumab și azatioprină/6-mercaptopurină în comparație cu utilizarea adalimumabului în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos, doză mai mare de aproximativ 15 ori față de doza recomandată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), codul ATC: L04AB04

Imraldi este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Adalimumab se leagă specific de TNF și neutralizează funcția biologică a TNF blocând interacțiunea acestuia cu receptorii TNF p55 și p75 de pe suprafața celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un CI_{50} de 0,1–0,2 nM).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu adalimumab, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanților de fază acută a inflamației (proteina C reactivă (CRP) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmaticice (IL-6), comparativ cu nivelurile inițiale. Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de adalimumab. Pacienții tratați cu adalimumab au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă și hidradenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu adalimumab. La pacienții cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamației la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNF α . La pacienții tratați cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidență dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrită reumatoidă

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3000 pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea și siguranța adalimumab în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienți au fost tratați o perioadă de până la 120 luni. Durerea la locul de administrare a injecției de adalimumab 40 mg/0,4 ml a fost evaluată în două studii clinice randomizate, cu control activ, mono-orb, cu două perioade.

În studiul PR I au fost evaluați 271 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate, și la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg) dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În studiul PR II au fost evaluați 544 pacienți, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg adalimumab subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificator de boală.

În studiul PR III au fost evaluați 619 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5-25 mg sau care manifestau intoleranță la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg/MTX din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți care nu mai fuseseră niciodată tratați cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În studiul PR V au fost evaluați 799 pacienți adulți, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienți netratați anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor precum și rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării adalimumab 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitentă cu metotrexat, adalimumab 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie și metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. La finalizarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă în care s-a administrat adalimumab 40 mg la două săptămâni pentru o perioadă de până la 10 ani.

În fiecare din studiile PR VI și VII au fost evaluați 60 pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă cu vârsta ≥ 18 ani. Pacienții înrolați în studii erau fie utilizatori ai adalimumab 40 mg/0,8 ml și s-a evaluat media durerii la locul injectării ca fiind cel puțin 3 cm (pe o scală analogă vizuală (SAV) între 0 și 10 cm) fie erau subiecți care nu au avut tratament biologic anterior începerii tratamentului cu adalimumab 40 mg/0,8 ml. Pacienții au fost randomizați pentru a primi o singură doză de adalimumab 40 mg/0,8 ml sau adalimumab 40 mg/0,4 ml, urmată la doza următoare de o singură injecție de tratament alternativ.

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II și III și obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20 % în funcție de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile PR III și V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut ca obiectiv primar final și modificarea calității vieții. Obiectivul principal final al studiilor PR VI și VII a fost durerea la locul injectării imediat după administrarea dozei, măsurată pe o scală analogă vizuală (SAV) între 0 și 10 cm.

Răspuns ACR

Procentul de pacienți tratați cu adalimumab care au obținut un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost consecvent în studiile PR I, II și III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 8.

Tabelul 8
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo-controlate
(Procentul de pacienți)

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

^a Studiul PR I la 24 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni, și studiul PR III la 24 și 52 săptămâni

^b 40 mg adalimumab administrate din două în două săptămâni

^c MTX = metotrexat

**p < 0,01, adalimumab față de placebo

- Nu este cazul

În studiile PR I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea medicilor și pacienților referitoare la activitatea bolii și la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) și valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienților care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluați, au menținut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienți care au fost randomizați cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 pacienți (75,4 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienți (63,2 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 41 pacienți (36 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 pacienți (79 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 pacienți (69,1 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 43 pacienți (53,1 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu adalimumab și tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienților tratați cu placebo și tratamentul standard ($p < 0,001$).

În studiile PR I-IV, pacienții tratați cu adalimumab atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât și ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la inițierea tratamentului.

În studiul PR V, în săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în săptămâna 104 (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9
Răspunsul ACR în cadrul studiului PR V
(Procentul de pacienți)

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

^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

În extensia deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Dintre cei 542 pacienți care au fost randomizați pentru adalimumab 40 mg la două săptămâni, 170 pacienți au continuat tratamentul cu adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de

10 ani. Dintre aceștia, 154 pacienți (90,6 %) au avut răspuns ACR 20; 127 pacienți (74,7 %) au avut răspuns ACR 50 și 102 pacienți (60,0 %) au avut răspuns ACR 70.

În săptămâna 52, 42,9 % din pacienții care au primit un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisiune clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6 % din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4 % din pacienții care au primit adalimumab în monoterapie. Tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisiuni a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau adalimumab în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p = 0,447$). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial pentru adalimumab în monoterapie sau pentru tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7 %) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienții tratați cu adalimumab au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular. La 6 și 12 luni pacienții care au primit adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 10).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienți, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menținută pe durata a 8 și 10 ani. Au fost evaluați radiografic, la 8 ani, 81 din 207 pacienți tratați inițial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Printre aceștia, 48 pacienți nu au demonstrat o evoluție a distrugerii structurale față de starea inițială, exprimată ca modificare în 0,5 sau mai puțin a scorului SSTm. La 10 ani, au fost evaluați radiologic 79 din 207 pacienți tratați inițial cu adalimumab 40 mg la două săptămâni. Dintre aceștia, 40 de pacienți nu au arătat nicio evoluție a distrugerii structurale definită de o schimbare față de valoarea inițială, în SSTm de 0,5 sau mai puțin.

Tabelul 10
Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul studiului PR III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab /MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX- Adalimumab /MTX (interval ^b de siguranță 95 %)	Valoarea p
Scor Sharp total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Scor JSN^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b intervale de siguranță de 95 % pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și adalimumab.

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

În studiul PR V, distrucția structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11
Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul studiului PR V

	MTX N = 257 (95 % interval de siguranță)	Adalimumab N = 274 (95 % interval de siguranță)	Adalimumab / MTX N = 268 (95 % interval de siguranță)	valoare p^{-a}	valoare p^{-b}	valoare p^{-c}
Scor Sharp total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor 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 valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

După 52 și respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienților la care nu s-a observat progresie (modificare față de valoarea inițială a scorului Sharp total $\leq 0,5$) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu adalimumab și metotrexat (63,8 % și respectiv 61,2 %) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4 % și respectiv 33,5 %, $p < 0,001$) și grupul tratat cu adalimumab în monoterapie (50,7 %, $p < 0,002$ și respectiv 44,5 %, $p < 0,001$).

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienții randomizați inițial pentru metotrexat în monoterapie, pentru adalimumab în monoterapie și respectiv pentru tratament concomitent cu adalimumab/metotrexat, modificarea medie a scorului Sharp total modificat la nivelul anului al 10-lea față de valoarea inițială a fost de 10,8, 9,2 și respectiv 3,9. Proporțiile corespunzătoare de pacienți fără progresie radiografică au fost 31,3 %, 23,7 % și respectiv 36,7 %.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire-HAQ) în toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ față de situația inițială, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în studiul PR III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componentei fizice precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, așa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcțională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienților care au atins ameliorarea funcției motorii și au continuat tratamentul, au menținut ameliorarea până în săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip "deschis". Ameliorarea calității vieții a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 luni) și ameliorarea s-a menținut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătățirea indicelui de dizabilitate HAQ și componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare în tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat și adalimumab în monoterapie în săptămâna 52, îmbunătățire care s-a

menținut până în săptămâna 104 ($p < 0,001$). La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă a studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Durere la locul injectiei

În studiile cumulate încrucișate PR VI și VII, s-a observat o diferență semnificativ statistic în ceea ce privește durerea la locul injectiei imediat după administrarea dozei între adalimumab 40 mg/0,8 ml și adalimumab 40 mg/0,4 ml (media de 3,7 cm SAV comparativ cu 1,2 cm, pe o scară de la 0 la 10 cm, $P < 0,001$). Aceasta diferență reprezintă o reducere medie de 84% a durerii la locul injectiei.

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

În două studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați cu adalimumab 40 mg, din două în două săptămâni, 393 pacienți cu spondilită anchilozantă activă (scorul mediu inițial al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost de 6,3 pentru toate grupurile) care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul obișnuit. 79 pacienți (20,1 %) au fost tratați concomitent cu medicamente antireumatice modificatoare de boală și 37 pacienți (9,4 %) au fost tratați cu glucocorticoizi. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de studiu deschis, timp în care pacienții au primit tratament cu adalimumab 40 mg administrat subcutanat din două în două săptămâni pentru încă 28 săptămâni. Subiecții ($n = 215$, 54,7 %) care nu au atins ASAS 20 în săptămâna 12, 16 sau 20, au primit adalimumab 40 mg săptămânal de la începutul perioadei de studiu deschis și s-a considerat ulterior în analiza statistică a studiului dublu orb ca fiind fără răspuns la tratament.

Într-un studiu SA I mai mare în care au fost înrolați 315 pacienți, rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a semnelor și simptomelor la pacienți cu spondilită anchilozantă tratați cu adalimumab comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în săptămâna 2 și s-a menținut timp de 24 săptămâni (Tabelul 12).

Tabelul 12
Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat-studiul I
Reducerea semnelor și simptomelor

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

***,** Semnificativ statistic la $p < 0,001$, $< 0,01$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo în săptămânile 2,12 și 24

^a Evaluare în spondilita anchilozantă

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienții tratați cu adalimumab au avut SF36 și indicele din chestionarul de evaluare a stării de sănătate (ASQoL) semnificativ îmbunătățite în săptămâna 12 și s-a menținut în săptămâna 24.

Evoluții similare (nu toate semnificative statistic) au fost observate într-un studiu SA II dublu-orb, randomizat, placebo-controlat la 82 pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți cu spondiloartrită axială fără dovadă radiologică de SA (nr-axSpA). În Studiul I nr-axSpA au fost evaluați pacienți cu nr- ax SpA activă. Studiul II nr-axSpA este un studiu tip retragere tratament pentru pacienții cu nr-axSpA activă care au obținut remisie în timpul tratamentului deschis cu adalimumab.

Studiul I nr-axSpA

În Studiul I nr-axSpA, un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu o durată de 12 săptămâni, tratamentul cu adalimumab 40 mg, doza administrată din două în două săptămâni, a fost evaluat la 185 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu inițial al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost 6,4 pentru pacienții tratați cu adalimumab și 6,5 pentru cei cărora le-a fost administrat placebo), care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la ≥ 1 AINS ori o contraindicație pentru AINS.

Treizeci și trei pacienți (18 %) au fost tratați concomitent cu medicație antireumatică modificatoare de boală și 146 pacienți (79 %) cu AINS, la momentul inițial. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de extensie deschisă, timp în care pacienții au fost tratați cu adalimumab 40 mg, administrat subcutanat din două în două săptămâni, pe o perioadă adițională de până la 144 săptămâni.

Rezultatele din săptămâna 12 au arătat o îmbunătățire semnificativă a semnelor și simptomelor nr-axSpA activă, la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu cei cărora le-a fost administrat placebo (Tabelul 13).

Tabelul 13
Rezultate privind eficacitatea în studiul I nr-axSpA placebo-controlat

Dublu-orb răspuns în săptămâna 12	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 % ***
ASAS 20	31 %	52 % **
ASAS 5/6	6 %	31 % ***
ASAS remisie parțială	5 %	16 % *
BASDAI ^b 50	15 %	35 % **
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS boală inactivă	4 %	24 % ***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h RMN articulații sacroiliace ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN coloană vertebrală ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Evaluare conform Societății Internaționale de Spondiloartrită

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

^c Scor de activitate a spondilitei anchilozante

^d modificare medie față de valoarea inițială

^e N = 91 placebo și N = 87 adalimumab

^f Proteina C-Reactivă sensibilitate mare (mg/l)

^g N = 73 placebo și N = 70 adalimumab

^h Consorțiul de Cercetare pentru Spondiloartrită din Canada

ⁱ N = 84 placebo și adalimumab

^j N = 82 placebo și N = 85 adalimumab

***, **, *Semnificativ statistic la $p < 0,001$, $< 0,01$ și respectiv $< 0,05$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo.

În extensia deschisă, la pacienții tratați cu adalimumab a fost menținută îmbunătățirea semnelor și simptomelor până la săptămâna 156.

Oprirea inflamației

Îmbunătățirea semnificativă a semnelor de inflamație, măsurată prin hs-CRP și RMN atât la articulațiile sacroiliace cât și la coloana vertebrală, a fost menținută la pacienții tratați cu adalimumab până la săptămâna 156 și respectiv săptămâna 104.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Au fost evaluate calitatea vieții în relație cu sănătatea și starea fizică, utilizând chestionarele HAQ-S și SF-36. Comparativ cu placebo, adalimumab a arătat o îmbunătățire semnificativ statistică mai mare în scorul total HAQ-S și scorul componente fizice SF-36 (SCF) de la momentul inițial până în săptămâna 12. Îmbunătățirea calității vieții și funcționalitatea articulară s-a menținut în timpul extensiei deschise până în săptămâna 156.

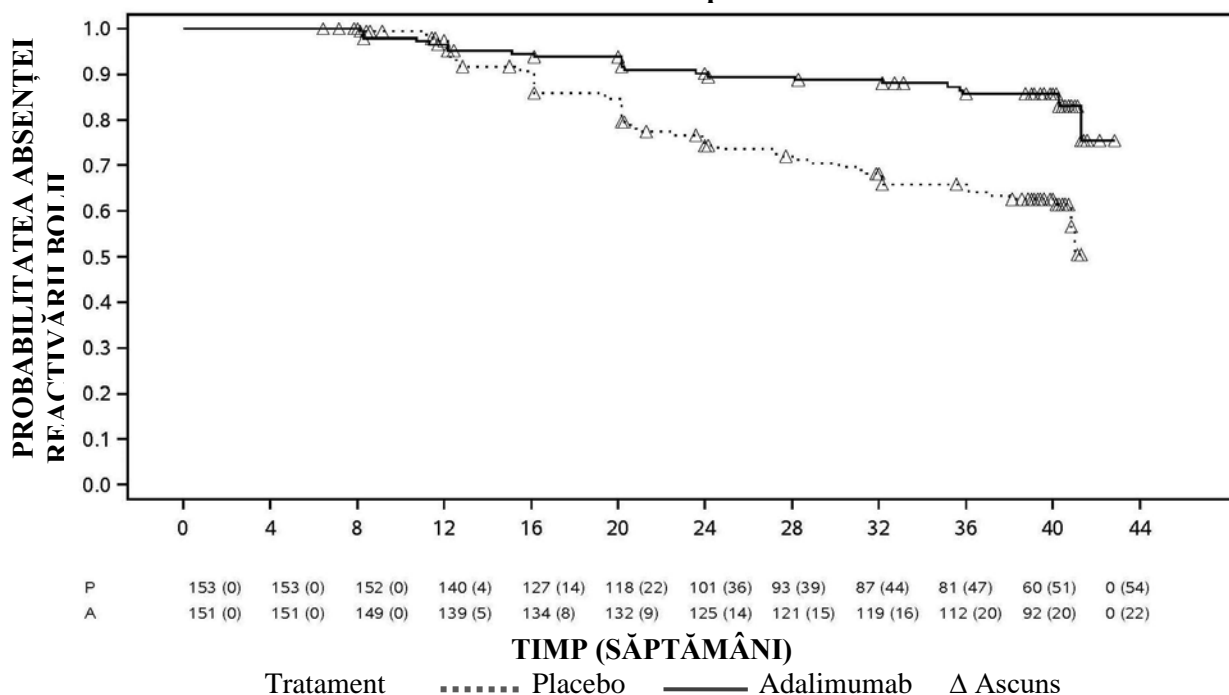
Studiul II nr-axSpA

În perioada deschisă a Studiului II nr-axSpA, au fost înrolați 673 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu inițial al activității bolii [BASDAI] a fost de 7,0) care au avut un răspuns inadecvat la ≥ 2 AINS sau o intoleranță sau contraindicație pentru AINS, timp în care au primit adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de 28 de săptămâni. Acești pacienți au avut, de asemenea, evidențe obiective ale inflamației articulațiilor sacroiliace sau ale coloanei vertebrale la examenul RMN sau valori crescute

ale PCR cu sensibilitate mare. Pacienții care au obținut remisie susținută timp de cel puțin 12 săptămâni (N = 305) (ASDAS < 1,3 în săptămânile 16, 20, 24 și 28) în timpul perioadei deschise au fost apoi randomizați pentru a primi fie un tratament continuu cu adalimumab 40 mg la două săptămâni (N = 152) fie placebo (N = 153) timp de încă 40 de săptămâni în perioada dublu-orb, placebo-controlată (durata totală a studiului este de 68 săptămâni). Subiecții la care s-a reactivat boala în perioada dublu-orb au primit tratament de salvare cu adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de cel puțin 12 săptămâni.

Obiectivul principal privind eficacitatea a fost procentul pacienților la care nu s-a reactivat boala până în săptămâna 68 de studiu. Reactivarea bolii a fost definită ca ASDAS \geq 2,1 la două vizite consecutive efectuate la interval de patru săptămâni. La un procent mai mare de pacienți tratați cu adalimumab nu s-a reactivat boala în timpul perioadei dublu-orb, comparativ cu cei tratați cu placebo (70,4% față de 47,1%, $p < 0,001$) (figura 1).

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la reactivarea bolii în studiul II nr-axSpA



Notă: P = Placebo (număr la risc (reactivare)); A = adalimumab (număr la risc (reactivare)).

Dintre cei 68 de pacienți din grupul alocat întreruperii tratamentului la care s-a reactivat boala, 65 de pacienți au terminat 12 săptămâni de tratament de salvare cu adalimumab, dintre care la 37 pacienți (56,9%) s-a obținut remisia (ASDAS < 1,3) după 12 săptămâni de reluare a tratamentului deschis.

Până în Săptămâna 68, pacienții cărora li s-a administrat tratament continuu cu adalimumab au avut o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic a semnelor și simptomelor nr-axSpA active comparativ cu pacienții alocați grupului de întrerupere a tratamentului în timpul perioadei dublu-orb a studiului (Tabelul 14).

Tabelul 14
Răspunsul privind eficacitatea în perioada placebo-controlată în studiul II nr-axSpA

Dublu-orb răspuns în săptămâna 68	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a remisie parțială	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c boală inactivă	33,3%	57,2%***
Reactivare parțială ^d	64,1%	40,8%***

^a Evaluarea Societății internaționale de Spondilartită

^b Valoarea inițială este definită ca valoare inițială în perioada deschisă atunci când pacienții au boală activă.

^c Scorul de activitate al bolii spondilită anchilozantă

^d Reactivare parțială este definită ca ASDAS $\geq 1,3$ dar $< 2,1$ la 2 vizite consecutive.

***, ** Semnificativ statistic la $p < 0,001$ și respectiv $p < 0,01$, pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo.

Artrită psoriazică

În două studii clinice placebo-controlate, studiile APs I și II, efectuate la pacienți cu artrită psoriazică activă, forma moderată până la severă, s-a studiat administrarea a 40 mg adalimumab la fiecare două săptămâni. În studiul APs I, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați 313 pacienți adulți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, iar dintre aceștia aproximativ 50 % utilizau metotrexat. În studiul APs II, cu o durată de 12 săptămâni, au fost tratați 100 pacienți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul DMARD. La finalul ambelor studii, au fost înrolați 383 pacienți în studiul extins deschis, în care li s-a administrat adalimumab 40 mg la 2 săptămâni.

Nu există date suficiente în ceea ce privește eficacitatea adalimumab la pacienții cu artrită psoriazică asemănătoare spondilitei ankilopoetice, datorită numărului mic de pacienți evaluați.

Tabelul 15
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo-controlate privind artrita psoriazică (Procentul de pacienți)

Răspuns	Studiul APs I		Studiul APs II	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Săptămâna 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Săptămâna 24	15 %	57 %***	-	-
ACR 50				
Săptămâna 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Săptămâna 24	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
Săptămâna 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Săptămâna 24	1 %	23 %***	-	-

*** $p < 0,001$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo

* $p < 0,05$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo

- Nu este cazul

Răspunsurile ACR în studiul APs I au fost similare cu și fără tratament concomitent cu metotrexat. Răspunsurile ACR s-au menținut în studiul extins deschis până la 136 săptămâni.

În studiile cu privire la artrita psoriazică au fost controlate modificările radiologice. S-au efectuat radiografiile ale mâinii, încheieturilor mâinii și ale picioarelor în faza inițială și în săptămâna 24 în timpul perioadei dublu-orb atunci când pacienții utilizau adalimumab sau placebo și în săptămâna 48 atunci când toți pacienții erau în perioada deschisă cu adalimumab. A fost utilizat un Scor Sharp Total modificat (SSTm) care a inclus articulațiile interfalangiene distale (adică nu este identic cu SST utilizat pentru artrita reumatoidă).

Tratamentul cu adalimumab a redus rata progresiei modificărilor articulare periferice comparativ cu administrarea de placebo prin măsurarea schimbărilor de la faza inițială a scorului SSTm (media \pm DS) $0,8 \pm 2,5$ la grupul ce a utilizat placebo (în săptămâna 24) comparativ cu $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) la grupul tratat cu adalimumab (în săptămâna 48).

Din pacienții tratați cu adalimumab care nu au avut evoluție favorabilă radiologică de la faza inițială până în săptămâna 48 ($n = 102$), 84 % au continuat să nu prezinte evoluție favorabilă radiologică pe parcursul a 144 săptămâni de tratament.

Pacienții tratați cu adalimumab au demonstrat o îmbunătățire a activității fizice semnificativă statistic în săptămâna 24, conform testelor HAQ și Chestionarului Short Form Health (SF 36) comparativ cu cei care au utilizat placebo. Îmbunătățirea activității fizice a continuat în timpul extensiei deschise până în săptămâna 136.

Psoriazis

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienții adulți cu plăci cronice de psoriazis (cu interesare a BSA (Aria de suprafață corporală) ≥ 10 % și Indicele de Severitate a Suprafețelor de Psoriazis (PASI) ≥ 12 sau ≥ 10) care erau candidați la un tratament sistemic sau fototerapie. 73 % din pacienții înrolați în studiile I și II cu privire la psoriazis au utilizat anterior tratament sistemic sau fototerapie. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate și la pacienți adulți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și concomitent psoriazis palmar și/sau plantar care erau candidați la un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I (REVEAL) cu privire la psoriazis a evaluat 1212 pacienți pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienții au utilizat placebo sau adalimumab în doza inițială de 80 mg urmată, după o săptămână de la doza inițială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au atins cel puțin un PASI 75 (scorul PASI îmbunătățit cu cel puțin 75 % față de valoarea inițială), au intrat în Perioada B și au utilizat deschis 40 mg adalimumab la două săptămâni. Pacienții care au menținut un răspuns \geq PASI 75 în săptămâna 33 și au fost inițial randomizați cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizați în Perioada C să utilizeze 40 mg adalimumab la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 18,9 și scorul inițial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la „moderat” (au fost incluși 53 % din subiecți), la „sever” (41 %) și la „foarte sever” (6 %).

Studiul II (CHAMPION) a comparat eficacitatea și siguranța utilizării adalimumab la 271 pacienți față de utilizarea metotrexatului și placebo. Pacienții au utilizat placebo, o doză inițială de 7,5 mg metotrexat (MTX) și apoi doza a crescut până în săptămâna 12, până la doza maximă de 25 mg, sau o doză inițială de 80 mg adalimumab urmată de 40 mg la două săptămâni (la o săptămână după doza inițială) timp de 16 săptămâni. Nu sunt date disponibile privind comparația adalimumab și MTX peste 16 săptămâni de tratament. Pacienții care au utilizat MTX și care au atins un răspuns \geq PASI 50 în săptămâna 8 și/sau 12 nu au utilizat doze suplimentare crescute. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 19,7 și scorul inițial PGA a fost clasificat de la „ușor” (< 1 %), la „moderat” (48 %), la „sever” (46 %) și la „foarte sever” (6 %).

Pacienții care au participat în studiile de fază 2 și 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu extins, deschis în care adalimumab a fost administrat suplimentar pentru încă cel puțin 108 săptămâni.

În studiile I și II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienților care au atins un răspuns PASI 75 de la inițiere până în săptămâna 16 (vezi tabelele 16 și 17).

Tabelul 16
Studiul I (REVEAL) psoriazis
Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N = 398 n (%)	40 mg Adalimumab la două săptămâni N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: normal/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procentul pacienților care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie

^b p < 0,001, adalimumab versus placebo

Tabelul 17
Studiul II (CHAMPION) psoriazis
Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	40 mg adalimumab la două săptămâni N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: normal/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumab versus placebo

^b p < 0,001 adalimumab versus metotrexat

^c p < 0,01 adalimumab versus placebo

^d p < 0,05 adalimumab versus metotrexat

În studiul I cu privire la psoriazis, 28 % din pacienții care au răspuns PASI 75 și au fost re-randomizați cu placebo în săptămâna 33 comparativ cu 5 % care au continuat adalimumab, p < 0,001, au fost calificați cu “pierderea răspunsului corespunzător” (scorul PASI după săptămâna 33 și în sau înainte de săptămâna 52 a avut ca rezultat un răspuns < PASI 50 față de valoarea inițială cu o creștere minimă de 6 puncte a scorului PASI față de săptămâna 33). 38 % (25/66) și 55 % (36/66) din pacienții care au pierdut răspunsul corespunzător după re-randomizare cu placebo, care apoi au fost înrolați în studiul extensiv deschis, au avut răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de re-tratament.

În studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienți care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 săptămâni și au continuat tratamentul cu adalimumab într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți a fost 74,7 % și respectiv 59 %. Într-o analiză în care toți pacienții care au fost scoși din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost considerați non-responsivi, PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți au fost 69,6 % și respectiv 55,7 %, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 pacienți care au răspuns la tratament în mod constant au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere și de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului inițial PGA la „moderat” sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat rebound în timpul perioadei de

întrerupere a tratamentului. 76,5 % (218/285) dintre pacienții care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „ușor” sau „minim”, indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1 % [123/178] dintre pacienții a căror simptomatologie a recidivat și respectiv 88,8 % [95/107] dintre pacienții a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranței similar în timpul perioadei de reluare a tratamentului cu cel din perioada de întrerupere a tratamentului.

A fost demonstrată prin DLQI (Indice Dermatologic privind Calitatea Vieții) o îmbunătățire semnificativă în săptămâna 16 față de faza inițială, comparativ cu placebo (studiul I și II) și cu MTX (studiul II). În studiul I, îmbunătățirea scorurilor componentelor fizice și mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparație cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4 % (93/349) și 37,8 % (132/349) dintre pacienții cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal datorită răspunsului PASI sub 50 %, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 și respectiv 24.

În studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 72 pacienți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și psoriazis palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg adalimumab, urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo pentru 16 săptămâni. În săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat adalimumab au obținut un răspuns PGA „fără leziuni” sau „cu leziuni minime” pentru mâini și/sau picioare comparativ cu pacienții care au utilizat placebo (30,6 %, respectiv 4,3 % [p = 0,014]).

În studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 18). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA ≥ 10 % (60 % dintre pacienți) și BSA < 10 % și ≥ 5 % (40 % dintre pacienți)).

Tabelul 18
Studiul IV pentru psoriazis rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 săptămâni

Obiectiv final	Săptămâna 16 Controlat - placebo		Săptămâna 26 Controlat - placebo		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N = 109	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire ≥ 2 unități (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001; adalimumab vs. placebo

În săptămâna 26, la pacienții tratați cu adalimumab s-au observat îmbunătățiri semnificative statistic comparativ cu placebo ale Indicelui Dermatologic privind calitatea vieții (DLQI).

Hidradenită supurativă

Eficacitatea și siguranța adalimumab au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, comparativ cu placebo și într-un studiu deschis extins la pacienți adulți cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă care au avut intoleranță, au avut o contraindicație sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puțin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienții din studiile HS-I și HS-II au avut Stadiul II sau III Hurley de boală cu cel puțin 3 abcese sau noduli inflamatori.

Studiul HS-I (PIONEER I) a evaluat 307 pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 160 mg în săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu săptămâna 4 până în săptămâna 11. În timpul studiului nu a fost permisă utilizarea concomitentă de antibiotice. După 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizați în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, adalimumab 40 mg la două săptămâni sau placebo din săptămâna 12 până în săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, în perioada B.

Studiul HS-II (PIONEER II) a evaluat 326 de pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu săptămâna 4 până la săptămâna 11. În timpul studiului, 19,3 % dintre pacienți au continuat tratamentul inițial cu antibiotice pe cale orală. După 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizați în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, adalimumab 40 mg la două săptămâni sau placebo din săptămâna 12 până în săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească placebo în Perioada B.

Pacienții participanți la studiile HS-I și HS-II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-un studiu deschis extins în care adalimumab 40 mg a fost administrat în fiecare săptămână. Expunerea medie la întreaga populație tratată cu adalimumab a fost de 762 zile. Pe parcursul celor 3 studii, pacienții au utilizat zilnic antiseptice topice pentru spălare.

Răspuns clinic

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii și prevenirea agravării abceselor și a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puțin 50 % a numărului total de abcese și de noduli inflamatorii, cu nicio creștere a numărului de abcese și nicio creștere a numărului de drenaje ale fistulei față de valoarea inițială). Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de Evaluare Numerică la pacienții care au fost înrolați în studiu având un scor inițial de 3 sau mai mare, pe o scală de 11 puncte.

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu adalimumab a atins HiSRC comparativ cu placebo. În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS (vezi Tabelul 19). La pacienții tratați cu adalimumab s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 19
Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, studiile I și II pentru HS

	HS studiul I		HS studiul II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal
Răspuns clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC)^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)***
≥ 30 % reducere a durerii cutanate^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***

* p < 0,05, **p < 0,001, adalimumab comparativ cu placebo

^a Dintre toți pacienții randomizați.

^b Dintre pacienții cu un scor inițial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS ≥ 3, pe Scala de Evaluare Numerică 0 – 10; 0 = fără durere cutanată, 10 = cea mai intensă durere cutanată care poate fi imaginată.

Tratamentul cu adalimumab 40 mg în fiecare săptămână a redus semnificativ riscul de agravare a abceselor și drenajul fistulelor. În primele 12 săptămâni ale studiilor HS-I și HS-II, procente de aproximativ două ori mai mari de pacienți din grupul placebo au prezentat agravare a abceselor (23,0 % comparativ cu respectiv 11,4 %) și drenajul fistulelor (30,0 % comparativ cu respectiv 13,9 %), comparativ cu cei din grupul adalimumab.

În săptămâna 12 față de momentul inițial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calității vieții legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieții (DLQI, studiile HS-I și HS-II), ale satisfacției globale a pacientului față de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacție a pacientului – legat de medicamente (TSQM; studiile HS-I și HS-II), precum și ale sănătății fizice, măsurată prin scorul componente fizice a SF-36 (studiul HS-I).

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg pe săptămână în săptămâna 12, rata HiSRC în săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat adalimumab săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 20).

Tabelul 20
Procentul pacienților^a care au atins HiSRC^b în săptămânile 24 și 36 după schimbarea tratamentului de la adalimumab administrat săptămânal în săptămâna 12

	Placebo (întrerupere tratament) N = 73	Adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni N = 70	Adalimumab 40 mg săptămânal N = 70
Săptămâna 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Săptămâna 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	40 (55,7 %)

^a Pacienți cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament

^b Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absența oricărei ameliorări s-a solicitat ieșirea din studii și au fost numărați ca pacienți fără răspuns la tratament

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în săptămâna 12 și care au primit tratament săptămânal continuu cu adalimumab, rata HiSRC a fost de 68,3 % în săptămâna 24 și de 65,1 % în

săptămâna 96. Tratamentele pe perioade mai lungi cu adalimumab 40 mg săptămânal nu au evidențiat noi aspecte legate de siguranță.

Printre pacienții al căror tratament cu adalimumab a fost întrerupt în săptămâna 12 în studiile HS-I și HS-II, la 12 săptămâni după reintroducerea adalimumabului 40 mg săptămânal, rata HiSRC a revenit la niveluri similare cu cele observate înainte de întrerupere (56,0 %).

Boală Crohn

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate la peste 1500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii placebo-controlate, dublu-orb, randomizate. Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare și 80 % din pacienți au primit în continuare cel puțin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC < 150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) și studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizați 299 pacienți fără antagoniști TNF; placebo în săptămâna 0 și 2, 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 și 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2. În studiul BC II, 325 pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studii și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menținerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienți au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 8.

Inducerea remisiunii și ratele răspunsului din studiile BC I și BC II sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21
Inducerea remisiei clinice și răspunsul
(Procentul pacienților)

	Studiul BC I: pacienți care nu au primit infliximab			Studiul BC II: pacienți care au primit anterior infliximab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Răspuns clinic (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor adalimumab *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de inițiere cu 160/80 mg și 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacții adverse.

În studiul BC III, în săptămâna 4, 58 % (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48 % au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 22.

Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

În săptămâna 56, s-a observat o scădere semnificativă statistic a numărului de spitalizări cauzate de boală și a numărului de intervenții chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 22
Mentținerea remisiei clinice și răspunsul
(Procentul pacienților)

	Placebo	40 mg Adalimumab la două săptămâni	40 mg Adalimumab săptămânal
Săptămâna 26	N = 170	N = 172	N = 157
Remisie clinică	17 %	40 %*	47 %*
Răspuns clinic (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de > = 90 zile ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Săptămâna 56	N = 170	N = 172	N = 157
Remisie clinică	12 %	36 %*	41 %*
Răspuns clinic (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de > = 90 zile	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

** p < 0,02 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

^a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43 % dintre pacienții care au primit în continuare adalimumab, au răspuns până în săptămâna 12, comparativ cu 30 % dintre pacienții care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienți care nu au răspuns până în săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului până în săptămâna 12. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct 4.2).

117 din 276 pacienți din studiul BC I și 272 din 777 pacienți din studiile BC II și III au fost monitorizați pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis cu adalimumab. 88 și respectiv 189 pacienți au continuat să fie în remisie clinică. La 102 și respectiv 233 pacienți s-a menținut răspunsul clinic (CR-100).

Calitatea vieții

În studiile BC I și BC II, îmbunătățirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în săptămâna 4 la pacienții randomizați cu adalimumab 80/40 mg și 160/80 mg, comparativ cu placebo și a fost semnalată, de asemenea, în studiul BC III, în săptămâna 26 și 56 la pacienții din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Colita ulcerativă

În studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, au fost evaluate siguranța și eficacitatea utilizării dozelor multiple de adalimumab la pacienți adulți cu colită ulcerativă acută forma moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3).

În studiul UC-I, 390 pacienții randomizați care nu au utilizat anterior tratament cu antagoniști TNF, li s-a administrat fie placebo în săptămâna 0 și 2, o doză adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2, fie o doză adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. După săptămâna 2, pacienții din ambele brațe cu adalimumab au utilizat 40 mg o dată la două săptămâni. Remisia clinică (definită ca scor Mayo ≤ 2 , cu niciun subscor > 1) a fost evaluată în săptămâna 8.

În studiul UC-II, 248 pacienți au utilizat adalimumab 160 mg în săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 și, după aceea, 40 mg o dată la două săptămâni, și 246 pacienți au utilizat placebo. Rezultatele clinice pentru inițierea remisiei au fost evaluate în săptămâna 8 și pentru menținerea remisiei în săptămâna 52.

În studiul UC-I (18 % versus 9 % respectiv, $p = 0,031$) și studiul UC-II (17 % versus 9 % respectiv, $p = 0,019$), pacienții cărora li s-a administrat la inițiere adalimumab 160/80 mg au obținut remisie clinică versus placebo în săptămâna 8 într-un procent mai mare semnificativ statistic. În studiul UC-II, numărul pacienților care au utilizat tratament cu adalimumab 21/41 (51 %) și care erau în remisie în săptămâna 8, au fost în remisie și în săptămâna 52.

Rezultatele studiului UC-II pentru populația totală sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23
Răspuns, remisie și vindecarea mucoasei în studiul UC-II
(Procentul pacienților)

	Placebo	Adalimumab 40 mg la două săptămâni
Săptămâna 52	N = 246	N = 248
Răspuns clinic	18 %	30 %*
Remisie clinică	9 %	17 %*
Vindecarea mucoasei	15 %	25 %*
Remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Săptămâna 8 și 52		
Răspuns susținut	12 %	24 %**
Remisie susținută	4 %	8 %*
Vindecarea mucoasei susținută	11 %	19 %*

Remisia clinică este scor Mayo ≤ 2 cu niciun subscor > 1 ;

Răspunsul clinic reprezintă scăderea scorului Mayo cu ≥ 3 puncte și ≥ 30 % față de valoarea inițială, plus scăderea subscorului de sângerare rectală [SSR] cu ≥ 1 sau o valoare absolută a SSR de 0 sau 1;

* $p < 0,05$ pentru adalimumab *versus* perechilor de comparație placebo

** $p < 0,001$ pentru adalimumab *versus* perechilor de comparație placebo

^a Pentru aceia care au utilizat inițial corticosteroizi

Dintre acei pacienți care în săptămâna 8 au avut un răspuns clinic, în săptămâna 52, 47 % au răspuns la tratament, 29 % au fost în remisie, 41 % au avut mucoasa intestinală vindecată și 20 % au fost în remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile.

În studiul UC-II, aproximativ 40 % dintre pacienți nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF infliximab. Eficacitatea adalimumab la acei pacienți a fost scăzută comparativ cu cea la pacienții care nu au utilizat anterior anti-TNF. Din numărul pacienților care nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF, 3 % a obținut remisia în săptămâna 52 în grupul care a utilizat placebo și 10 % în grupul tratat cu adalimumab.

Pacienții din studiile UC- I și UC-II au avut opțiunea să fie înrolați într-un studiu deschis extins pe termen lung (UC III). După 3 ani de tratament cu adalimumab, 75 % (301/402) au continuat să fie în remisie clinică conform scorului parțial Mayo.

Rata spitalizării

Pe perioada a 52 săptămâni, în studiile UC-I și UC-II s-au observat rate scăzute ale spitalizării din orice cauze și legate de CU pentru brațul de pacienți tratați cu adalimumab comparativ cu brațul de pacienți tratați cu placebo. În grupul pacienților tratați cu adalimumab, numărul spitalizărilor din orice cauze a fost 0,18 pe an-pacient comparativ cu 0,26 pe an-pacient în grupul de pacienți tratați cu placebo și cifrele corespunzătoare pentru spitalizările legate de CU au fost de 0,12 pe an-pacient comparativ cu 0,22 pe an-pacient.

Calitatea vieții

În studiul UC-II, tratamentul cu adalimumab a avut ca rezultat îmbunătățirea scorului Chestionarului Bolilor Inflamatorii Intestinale (IBDQ).

Uveită

În două studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea adalimumab la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, non-infecțioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau adalimumab cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

Studiul UV I a evaluat 217 pacienți cu uveită activă chiar dacă au primit tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Toți pacienții au primit la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru controlul bolii. Pacienții au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în săptămâna 19.

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost 'timpul până la apariția eșecului la tratament'. Eșecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie și/sau leziunile vasculare inflamatorii retiniene, celularitatea camerei anterioare (CA), corpului vitros (CV) și acuitatea vizuală optimă corectată (AVCO).

Pacienții care au terminat Studiul UV I și UV II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-o extensie a unui studiu necontrolat pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 de săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue utilizarea medicamentului de studiu după săptămâna 78 până când au putut avea acces la adalimumab.

Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul 24). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2).

Tabelul 24
Timpul până la apariția eșecului la tratament în studiile UV I și UV II

Analiză tratament	N	Eșec N (%)	Timp median până la eșec (luni)	IR ^a	IC 95 % pentru IR ^a	Valoarea <i>p</i> ^b
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36,0,70	< 0,001
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39,0,84	0,004

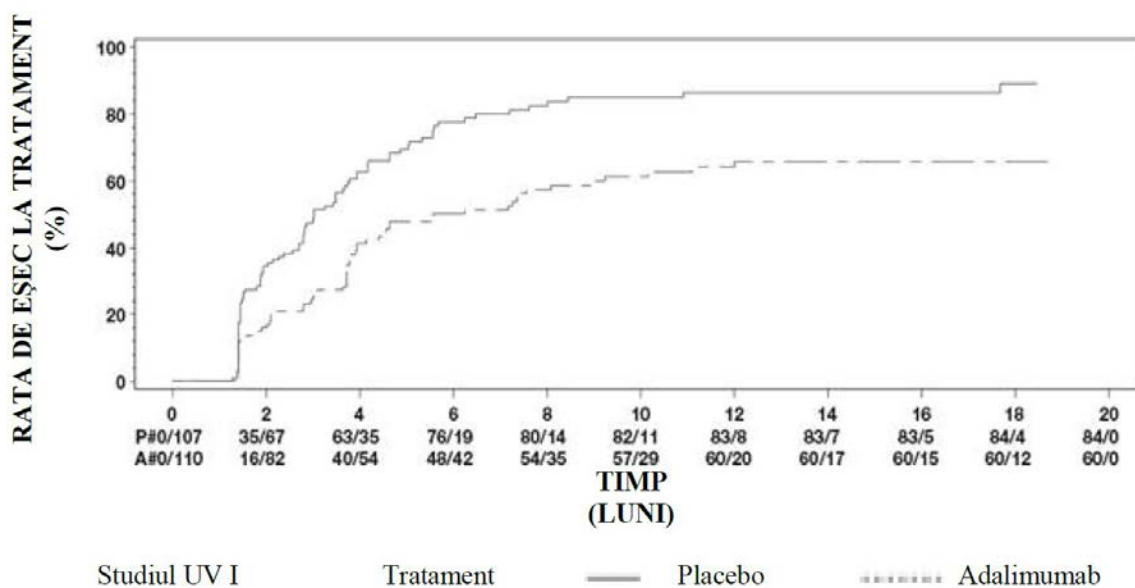
Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

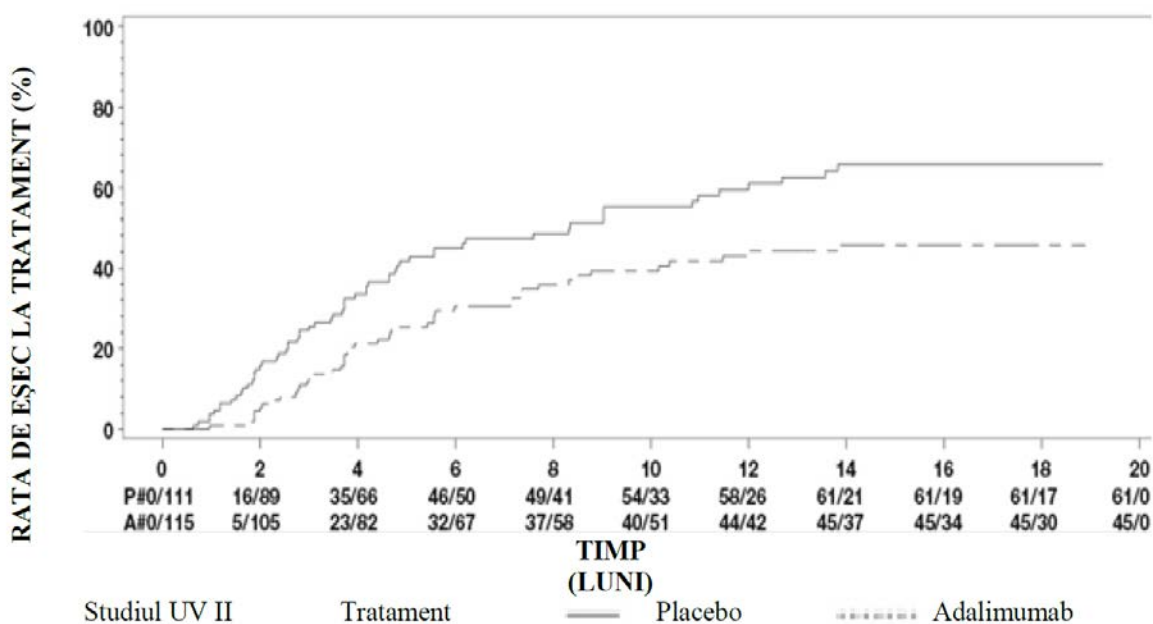
^aIR (indice de risc) pentru adalimumab, comparativ cu placebo, cu privire la reducerea proporțională a riscului, având ca factor tratamentul

^bValoare *p* bilaterală din testul de tip log rank.

^cNE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate dintre subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 2
Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I) sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II)





Notă: P# = Placebo (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc); A# = Adalimumab (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc).

În studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eșecului la tratament, diferențe semnificative statistic în favoarea adalimumab comparativ cu placebo. În studiul UV II, s-au observat diferențe semnificative statistic doar pentru acuitatea vizuală, dar celelalte componente au fost din punct de vedere numeric în favoarea adalimumab.

Din cei 424 subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a studiilor UV I și UV II, 60 subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomie) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74%) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3%) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea $CA \leq 0,5 +$, $CV \leq 0,5 +$) utilizând concomitent corticosteroizi în doze $\leq 7,5$ mg pe zi iar 178 (66,2%) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78 AVCO a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorare < 5 litere) la 88,6% din cazuri. Datele după Săptămâna 78 au fost în general în concordanță cu aceste rezultate, dar numărul de subiecți înrolați a scăzut după această dată. În general, dintre pacienții care au întrerupt studiul, 18% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieții

Rezultatele raportate de către pacienți cu privire la funcția vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric, cu diferențe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală și scorul total și, în studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general și sănătatea mintală. În studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică și, în studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică și vederea de aproape.

Imunogenitate

În timpul tratamentului cu adalimumab se pot dezvolta anticorpi împotriva adalimumabului. Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creșterea clearance-ului și reducerea eficacității

adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezența anticorpilor anti-adalimumab și apariția evenimentelor adverse.

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AIJp)

Siguranța și eficacitatea adalimumabului la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară activă sau în curs, care au avut o varietate de debut a AJI (cel mai frecvent poliartrită cu factor reumatoid negativ sau pozitiv și oligoartrită extinsă) au fost evaluate în două studii (AIJp I și II).

AIJp I

Au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării adalimumabului într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienții au fost împărțiți în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) și grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienții din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puțin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienții au primit doza nemodificată de medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toți pacienții au primit adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg, la două săptămâni, timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă, doza minimă, mediană și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 25.

Tabelul 25
Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI

Grup de vârstă	Număr de pacienți la faza inițială N (%)	Doza minimă, mediană și maximă
4–7 ani	31 (18,1)	10, 20 și 25 mg
8–12 ani	71 (41,5)	20, 25 și 40 mg
13–17 ani	69 (40,4)	25, 40 și 40 mg

Pacienții care au avut răspuns ACR 30 pediatric în săptămâna 16 au îndeplinit condițiile să fie randomizați în faza dublu orb (DO) și au primit fie adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg fie placebo, o dată la două săptămâni timp de 32 săptămâni suplimentare, sau până la reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutățirea cu ≥ 30 % de la faza inițială a ≥ 3 din 6 criterii ale scorului ACR pediatric, ≥ 2 articulații active și o îmbunătățire cu > 30 % a cel mult 1 din 6 criterii. După 32 săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienții au îndeplinit condițiile să fie înrolați în faza deschisă prelungită.

Tabelul 26
Răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI forma poliarticulară

Stadiu	MTX		Fără MTX	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultatele eficacității				
Dublu orb 32 săptămâni	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reactivarea bolii la sfârșitul celor 32 săptămâni ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Timp median până la reactivarea bolii	> 32 săptămâni	20 săptămâni	> 32 săptămâni	14 săptămâni

^a Răspuns ACR 30/50/70 pediatric în săptămâna 48 semnificativ mai mare față de cel al pacienților din grupul placebo.

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Printre pacienții care au răspuns în săptămâna 16 (n = 144), răspunsul ACR 30/50/70/90 pediatric s-a menținut până la șase ani, în faza deschisă, la pacienții care au primit adalimumab pe parcursul studiului. În total 19 subiecți, dintre care 11 din grupul de vârstă între 4 și 12 ani la momentul inițierii și 8 din grupul de vârstă între 13 și 17 ani la momentul inițierii, au primit tratament timp de 6 ani sau mai mult.

În general, răspunsurile au fost mai bune și doar la câțiva pacienți au apărut anticorpii atunci când au utilizat tratament asociat adalimumab cu MTX, în comparație cu adalimumab în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă utilizarea adalimumabului în asociere cu MTX și utilizarea adalimumabului în monoterapie la pacienții pentru care utilizarea MTX nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

AIIp II

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 copii (cu vârsta între 2 și 4 ani, sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienților li s-a administrat adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecție subcutanată timp de cel puțin 24 săptămâni. În timpul studiului, majoritatea pacienților a utilizat concomitent metotrexat, și s-a raportat că mai puțini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În săptămâna 12 și săptămâna 24, răspunsul PedACR 30 a fost 93,5 % și respectiv 90 %, utilizând datele observate. Procentul pacienților cu PedACR 50/70/90 în săptămâna 12 și săptămâna 24 a fost 90,3 %/61,3 %/38,7 % și respectiv 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Printre cei care au răspuns (ACR pediatric 30) în săptămâna 24 (n = 27 din 30 de pacienți), în faza extinsă deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 de pacienți au fost tratați timp de 60 săptămâni sau mai mult.

Artrită asociată entezitei

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienți copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienții au fost randomizați să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb

a fost urmată de o perioadă deschisă, timp în care pacienții au utilizat adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni, timp de încă 192 săptămâni. Criteriul final principal a fost cât s-a modificat procentual de la Faza inițială până în săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulațiilor care au pierdut mobilitatea plus și/sau sensibilitate) care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6 % (modificare mediană procentuală -88,9 %) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6 (modificare mediană procentuală -50 %) la pacienții care au primit placebo. Îmbunătățirea în ceea ce privește numărul de articulații active cu artrită s-a menținut pe întreaga perioadă deschisă până în săptămâna 156 pentru 26 din 31 pacienți (84 %) din grupul adalimumab care au rămas în studiu. Deși nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienților au demonstrat o îmbunătățire clinică a criteriilor finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulații atribuite, numărul articulațiilor umflate, răspuns PedACR 50 și răspuns PedACR 70.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea adalimumab a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un scor de evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau > 20 % interesare a suprafeței corporale (BSA) sau > 10 % interesare BSA cu leziuni foarte groase, sau PASI ≥ 20 , sau PASI ≥ 10 cu interesare facială, genitală sau palmară/plantară relevantă clinic) care nu au răspuns corespunzător la tratament topic și helioterapie sau fototerapie.

Pacienților li s-a administrat adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 40 mg), 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 20 mg), sau metotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg săptămânal (până la 25 mg). În săptămâna 16, mai mulți pacienți randomizați la adalimumab 0,8 mg/kg au avut răspuns pozitiv de eficacitate (de exemplu PASI 75) decât cei randomizați la 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 27
Rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: normal/minim ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotrexat

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX

Pacienții care au obținut PASI 75 și PGA normal sau minim au întrerupt tratamentul timp de până la 36 săptămâni și au fost monitorizați pentru pierderea controlului asupra bolii (adică o agravare a PGA cu cel puțin 2 grade). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni pentru încă 16 săptămâni și ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9 % (15 din 19 subiecți) și PGA normal sau minim de 52,6 % (10 din 19 subiecți).

În perioada deschisă a studiului, răspunsurile PASI 75 și PGA normal sau minim au fost menținute timp de până la încă 52 săptămâni fără noi semnale privind siguranța.

Hidradenită supurativă la adolescenți

Nu s-a desfășurat niciun studiu clinic cu adalimumab la pacienții adolescenți cu HS. Eficacitatea utilizării adalimumab în tratamentul pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită bazându-se pe eficacitatea demonstrată și pe relația expunere-răspuns la pacienții adulți cu HS și pe probabilitatea că evoluția bolii, fiziopatologia și efectele medicamentului sunt substanțial similare cu cele ale pacienților adulți la aceleași niveluri de expunere. Siguranța dozei de adalimumab recomandată la populația de

adolescenți cu HS se bazează pe profilul de siguranță al adalimumab în toate indicațiile, atât la pacienții adulți cât și la pacienții adolescenți, la doze similare sau la doze administrate cu o frecvență mai mare (vezi pct 5.2).

Boală Crohn la copii

Adalimumabul a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului de inducție și de întreținere cu doze în funcție de greutatea corporală (< 40 kg sau ≥ 40 kg) la 192 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn (BC) moderată până la severă, definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor > 30. Era necesar ca pacienții să nu fi răspuns la tratamentul convențional (inclusiv un corticosteroid și/sau un imunomodulator) pentru BC. De asemenea, pacienții puteau să fi prezentat anterior pierdere a răspunsului sau să aibă intoleranță la infliximab.

Toți pacienții au primit tratament de inducție deschis, cu o doză în funcție de greutatea lor corporală inițială: 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 pentru pacienții ≥ 40 kg și 80 mg și 40 mg, respectiv, pentru pacienții < 40 kg.

În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în funcție de greutatea corporală la timpul respectiv, să le fie administrată fie doza redusă, fie doza standard de întreținere, după cum este prezentat în Tabelul 28.

Tabelul 28
Tratament de întreținere

Greutatea pacientului	Doză redusă	Doză standard
< 40 kg	10 mg la două săptămâni	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	20 mg la două săptămâni	40 mg la două săptămâni

Rezultatele eficacității

Criteriul principal final de evaluare a fost remisia clinică în săptămâna 26, definită ca scorul IABC ≤ 10.

Remisia clinică și răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC cu cel puțin 15 puncte față de valoarea inițială) sunt prezentate în Tabelul 29. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 30.

Tabelul 29
Studiul BC la copii
Remisie clinică și răspuns IABC

	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95	Valoare p*
Săptămâna 26			
Remisie clinică	38,7 %	28,4 %	0,075
Răspuns clinic	59,1 %	48,4 %	0,073
Săptămâna 52			
Remisie clinică	33,3 %	23,2 %	0,100
Răspuns clinic	41,9 %	28,4 %	0,038

* valoare p pentru doza standard de comparație *versus* doza redusă.

Tabelul 30
Studiul BC la copii

Înteruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare și remisia fistulei

	Doza standard 40/20 mg la două săptămâni	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni	Valoare p¹
Înteruperea corticosteroizilor	N = 33	N = 38	
Săptămâna 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Săptămâna 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Înteruperea medicamentelor imunomodulatoare²	N = 60	N = 57	
Săptămâna 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistulei³	N = 15	N = 21	
Săptămâna 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Săptămâna 52	40 %	23,8 %	0,303

¹ valoarea p pentru doza standard de comparație *versus* doza redusă.

² Tratamentul cu medicamente imunosupresante a putut fi întrerupt numai în sau după săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului, dacă pacientul a întrunit criteriul de răspuns clinic.

³ Definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul inițial la cel puțin 2 vizite consecutive post-inițiale

Creșteri semnificative statistic (ameliorare) față de valorile inițiale în săptămâna 26 și 52 în Indicele de Masă Corporală și viteza de creștere în înălțime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

Ameliorări statistice și clinice semnificative față de valorile inițiale au fost de asemenea observate în ambele grupuri de tratament pentru parametri de calitate a vieții (inclusiv IMPACT III).

O sută de pacienți (n = 100) din studiul BC la copii și adolescenți au continuat într-un studiu deschis de extensie pe termen lung. După 5 ani de tratament cu adalimumab, 74,0 % (37/50) din cei 50 pacienți rămași în studiu au continuat să fie în remisiune clinică și 92,0 % (46/50) din pacienți au continuat să aibă un răspuns clinic conform IABC.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care au intoleranță la tratamentul convențional. Aproximativ 16% dintre pacienții din studiu nu au răspuns la tratamentul anti-TNF anterior. Pacienților cărora li s-au administrat corticosteroizi la înscriere li s-a permis să reducă tratamentul cu corticosteroizi după Săptămâna 4.

În perioada de inducție a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi tratament cu adalimumab în regim dublu-orb la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2; sau o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. Ambele grupuri au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a designului studiului, ceilalți 16 pacienți care s-au înscris în perioada de inducție au primit tratament în regim deschis cu adalimumab la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și ≥ 30% față de valoarea inițială) au fost randomizați

în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu adalimumab la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni. Înainte de modificarea designului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

Reactivarea bolii a fost definită ca o creștere a PMS de cel puțin 3 puncte (la pacienții cu PMS de 0 până la 2 în Săptămâna 8), de cel puțin 2 puncte (la pacienții cu PMS de 3 până la 4 în Săptămâna 8) sau de cel puțin 1 punct (la pacienții cu PMS de 5 până la 6 în Săptămâna 8).

Pacienții care au îndeplinit criteriile pentru reactivarea bolii în sau după Săptămâna 12 au fost randomizați pentru a primi o doză de re-inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) sau o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) și au continuat să primească ulterior doza de întreținere respectivă.

Rezultatele privind eficacitatea

Criteriile finale primare de evaluare a studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8. Ratele de remisie clinică conform PMS în Săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de adalimumab în regim dublu-orb sunt prezentate în Tabelul 31.

Tabelul 31
Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Adalimumab^a maximum 160 mg în săptămâna 0/Placebo în săptămâna 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} maximum 160 mg în săptămâna 0 și săptămâna 1 N = 47
Remisie clinică	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare		

În Săptămâna 52, remisia clinică conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, răspunsul clinic conform FMS (definit ca o scădere a scorului Mayo ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, vindecarea mucoasei (definită ca subscor endoscopic Mayo ≤ 1) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, remisia clinică conform FMS la pacienții în remisie în Săptămâna 8 și proporția subiecților în remisie fără corticosteroizi conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții care au primit doze de întreținere de adalimumab în regim dublu-orb de maximum 40 mg la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de maximum 40 mg în fiecare săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 32).

Tabelul 32
Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Adalimumab^a maximum 40 mg la două săptămâni N = 31	Adalimumab^b maximum 40 mg în fiecare săptămână N = 31
Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în săptămâna 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8 ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână ^c La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Criteriile de evaluare exploratorie suplimentare privind eficacitatea au inclus răspunsul clinic conform Indexului de activitate al colitei ulcerative la copii și adolescenți (PUCAI) (definit ca o scădere a PUCAI ≥ 20 de puncte față de valoarea inițială) și remisia clinică conform PUCAI (definită ca PUCAI < 10) în Săptămâna 8 și Săptămâna 52 (Tabelul 33).

Tabelul 33
Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Adalimumab^a maximum 160 mg în săptămâna 0/ Placebo în săptămâna 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} maximum 160 mg în săptămâna 0 și săptămâna 1 N = 47
Remisie clinică conform PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Săptămâna 52	
	Adalimumab^d maximum 40 mg la două săptămâni N = 31	Adalimumab^e maximum 40 mg în fiecare săptămână N = 31
Remisie clinică conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
<p>^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2</p> <p>^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2</p> <p>^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2</p> <p>^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni</p> <p>^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână</p> <p>Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6</p> <p>Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare</p> <p>Nota 3: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52</p>		

Dintre pacienții tratați cu adalimumab care au primit tratament de re-inducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33%) au obținut un răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu adalimumab.

S-au observat creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale vitezei de creștere în înălțime la grupurile tratate cu adalimumab și creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale indicelui de masă corporală la subiecții cărora li s-a administrat o doză mare de întreținere de maximum 40 mg (0,6 mg/kg) în fiecare săptămână.

Uveită la copii

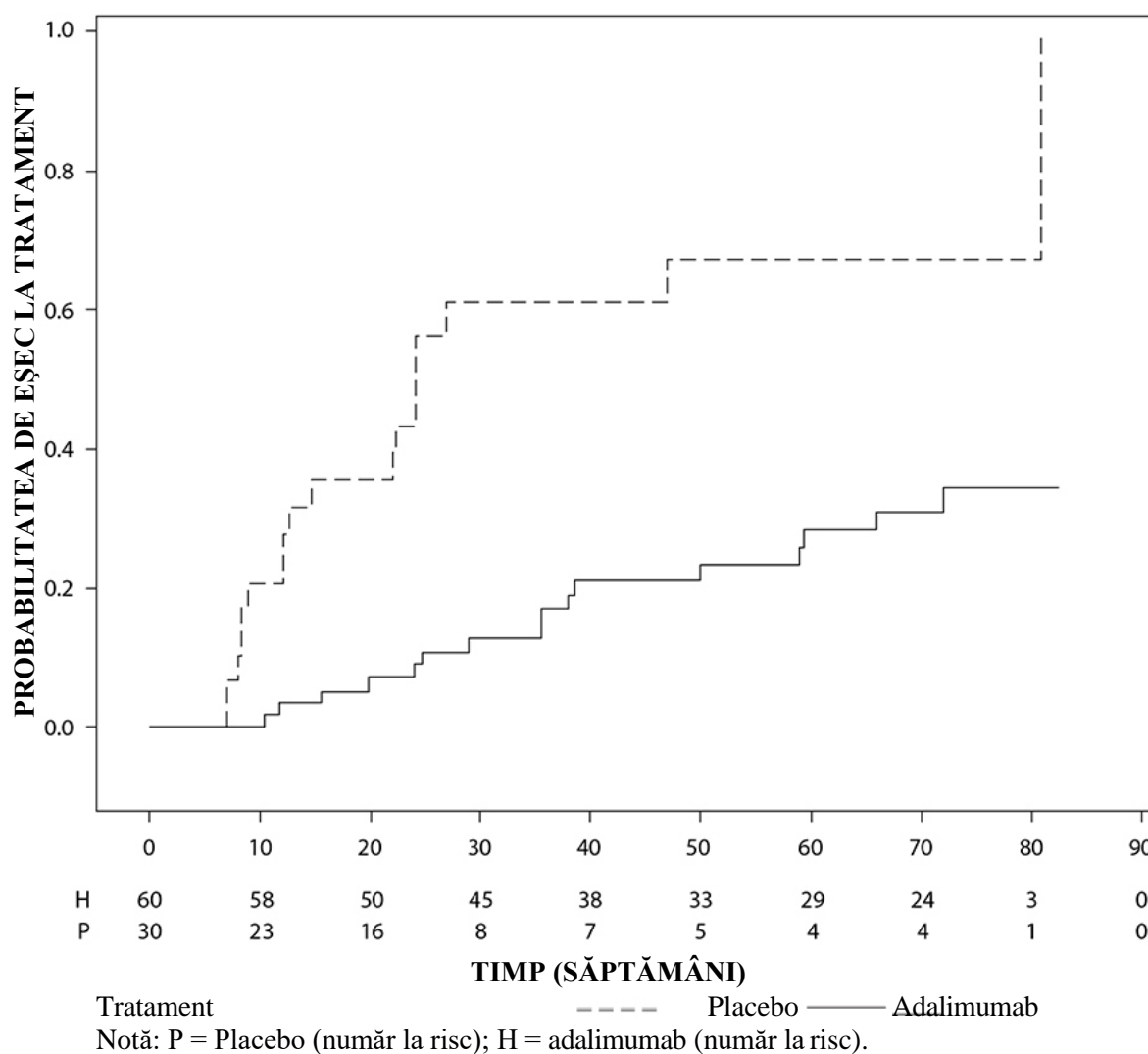
Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 pacienți copii cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI activă asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienții au primit fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau < 30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau \geq 30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat.

Obiectivul primar a fost „timpul până la apariția eșecului la tratament”. Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea comorbidităților oculare susținute sau agravarea comorbidităților oculare, utilizarea neautorizată a medicamentelor concomitente și oprirea tratamentului pe o perioadă lungă de timp.

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 3, $p < 0,0001$ din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții tratați cu placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec de tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (RR = 0,25 [Î 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64 %. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (V_{ss}) a variat între 5 și 6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96 % din concentrațiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 $\mu\text{g/ml}$ (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 $\mu\text{g/ml}$ (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentrațiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg la două săptămâni și săptămânal.

După administrarea subcutanată a 24 mg/m² (maximum 40 mg) la două săptămâni la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJI) care aveau vârsta între 4 și 17 ani, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru (valori măsurate din săptămâna 20 până în săptămâna 48), a fost de 5,6 ± 5,6 μg/ml (CV 102 %) în cazul în care s-a utilizat adalimumab fără metotrexat, și de 10,9 ± 5,2 μg/ml (CV 47,7 %) în cazul utilizării concomitente a metotrexatului.

La pacienții cu AJI forma poliarticulară care aveau vârsta între 2 până la 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg doza de adalimumab 24 mg/m², concentrațiile plasmatice medii la starea de echilibru a adalimumabului au fost de 6,0 ± 6,1 μg/ml (101 % CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat și de 7,9 ± 5,6 μg/ml (71,2 % CV) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m² (maximum 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentrațiile serice medii la starea de echilibru ale adalimumabului (valori măsurate în săptămâna 24) au fost de 8,8 ± 6,6 μg/ml atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat și de 11,8 ± 4,3 μg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

După administrarea a 40 mg adalimumab la două săptămâni la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără dovadă radiologică, concentrațiile serice medii la starea de echilibru (±DS) în Săptămâna 68 au fost 8,0 ± 4,6 μg/ml.

La pacienții adulți cu psoriazis, media la starea de echilibru a concentrației minime a fost de 5 μg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

După administrarea subcutanată a 0,8 mg/kg (maximum 40 mg) o dată la două săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic, media ± DS la starea de echilibru a concentrației minime de adalimumab a fost de aproximativ 7,4 ± 5,8 μg/ml (79 % CV).

Pacienții adulți cu hidradenită supurativă care au primit o doză de 160 mg adalimumab în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2 au atins concentrații serice ale adalimumab de aproximativ 7 μg/ml până la 8 μg/ml în săptămâna 2 și săptămâna 4. În timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal, media la starea de echilibru a concentrației minime din săptămâna 12 până în săptămâna 36 a fost de aproximativ 8 μg/ml până la 10 μg/ml.

Expunerea la adalimumab a pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți copii în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). La pacienții adolescenți cu HS doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. Deoarece expunerea la adalimumab poate fi influențată de greutate, adolescenții care au greutate mai mare și care nu au un răspuns corespunzător pot să beneficieze de doza recomandată la adulți de 40 mg săptămânal.

La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 μg/ml în timpul perioadei de inițiere la doza de încărcare adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg în săptămâna 2. La doza de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 μg/ml în timpul perioadei de inițiere. S-a observat la pacienții cu boală Crohn care au primit o doză de întreținere adalimumab 40 mg la două săptămâni, o medie a concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 μg/ml.

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducție de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 și respectiv 2, în funcție de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcție de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media (± DS) concentrațiilor serice

minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ pentru pacienții cu greutatea < 40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienții care au menținut tratamentul randomizat, media (\pm DS) concentrațiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ pentru grupul cu doză standard și $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ pentru grupul cu doză redusă. Concentrațiile medii minime au fost menținute la pacienții care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienții care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentrațiile serice medii (\pm DS) ale adalimumab în săptămâna 52 au fost de $15,3 \pm 11,4$ g/mL (40/20 mg, săptămânal) și de $6,7 \pm 3,5$ g/mL (20/10 mg, săptămânal).

În timpul perioadei de inițiere a tratamentului, la pacienții cu colită ulcerativă, o doză de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2 a determinat concentrații plasmatice minime ale adalimumab de aproximativ 12 $\mu\text{g/ml}$. La pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat o doză de întreținere adalimumab 40 mg la două săptămâni, s-au observat concentrații minime medii la starea de echilibru de aproximativ 8 $\mu\text{g/ml}$.

După administrarea subcutanată a unei doze în funcție de greutatea corporală de $0,6$ mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni la copii și adolescenți cu colită ulcerativă, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, a fost de $5,01 \pm 3,28$ $\mu\text{g/ml}$ în Săptămâna 52. Pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză de $0,6$ mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, (\pm SD) a fost de $15,7 \pm 5,60$ $\mu\text{g/ml}$ în Săptămâna 52.

La pacienții adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în săptămâna 1, a avut ca rezultat concentrații medii la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 $\mu\text{g/ml}$.

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți pediatrici în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în cazul utilizării unei doze de încărcare la copii cu vârsta < 6 ani. Datele anticipate privind expunerile indică faptul că, în absența metotrexatului, doza de încărcare poate duce la o creștere inițială a expunerii sistemice.

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitate maximă de răspuns ACR 50 pediatric (EC50) a fost de 3 $\mu\text{g/ml}$ (ÎI 95%: 16 $\mu\text{g/ml}$).

Relația expunere-răspuns între concentrația de adalimumab și eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic sever a fost stabilită pentru PASI 75 și respectiv PGA normal sau minim. PASI 75 și PGA normal sau minim au crescut cu creșterea concentrației de adalimumab, ambele cu o EC50 aparentă similară de aproximativ $4,5$ $\mu\text{g/ml}$ (ÎI 95% $0,4$ - $47,6$ și respectiv $1,9$ - $10,5$).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 pacienți cu PR au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumabului odată cu creșterea greutății corporale. După ajustarea dozei în funcție de diferențele de greutate, sexul și vârsta au părut să aibă un efect

minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentrațiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienții cu AAA măsurabili.

Insuficiență hepatică sau renală

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu evidențiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doză unică, după doze repetate și genotoxicitatea.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomolgus cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale feților datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate și nici o evaluare standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic monohidrat
Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat
Acid succinic
Succinat de sodiu dibazic
Histidină
Clorhidrat monohidrat de histidină
Manitol
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută sau stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul său original pentru a fi protejată (protejat) de lumină.

Seringa preumplută Imraldi sau stiloul injector (pen) preumplut se poate păstra la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o perioadă de până la 31 zile. Seringa sau stiloul injector (pen) trebuie protejată (protejat) de lumină și aruncată (aruncat) dacă nu se utilizează în perioada de 31 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută (sticlă de tip I) de unică folosință cu un ac din oțel inoxidabil, o teacă rigidă pentru ac, un piston din cauciuc (clorobutil), o tijă pentru piston, un dispozitiv de protecție și un suport pentru degete pentru pacient.

Ambalaj cu:

- 1 seringă preumplută și 2 tampoane cu alcool
- 2 seringi preumplute, fiecare cu câte 1 tampon cu alcool
- 4 seringi preumplute, fiecare cu câte 1 tampon cu alcool
- 6 seringi preumplute, fiecare cu câte 1 tampon cu alcool

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

0,4 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut de unică folosință, pentru administrare la pacienți, care conține o seringă preumplută. Seringa din interiorul stiloului injector (pen) este fabricată din sticlă de tip I, cu un ac din oțel inoxidabil, o teacă rigidă pentru ac, un piston din cauciuc (clorobutil).

Ambalaj cu:

- 1 stilou injector (pen) preumplut și 2 tampoane cu alcool
- 2 stilouri injectoare (pen) preumplute, fiecare cu câte 1 tampon cu alcool
- 4 stilouri injectoare (pen) preumplute, fiecare cu câte 1 tampon cu alcool
- 6 stilouri injectoare (pen) preumplute, fiecare cu câte 1 tampon cu alcool

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/17/1216/010
EU/1/17/1216/011
EU/1/17/1216/012
EU/1/17/1216/013

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

EU/1/17/1216/014
EU/1/17/1216/015
EU/1/17/1216/016
EU/1/17/1216/017

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 august 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Danemarca

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republica Coreea

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Imraldi în fiecare Stat Membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu privire la conținutul și formatul programului educațional, inclusiv modalitățile de distribuție, precum și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea competentă națională.

Programul educațional constă într-un Card de reamintire pentru pacient.

Cardurile de reamintire pentru pacient trebuie să conțină următoarele elemente principale :

- infecții grave
- tuberculoză
- cancer
- tulburări ale sistemului nervos
- vaccinări

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ (CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Citrat de sodiu, acid citric monohidrat, histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, sorbitol, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

1 seringă preumplută
2 tamponane cu alcool

2 seringi preumplute
2 tamponane cu alcool

4 seringi preumplute
4 tamponane cu alcool

6 seringi preumplute
6 tamponane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu scoateți capacul acului decât atunci când sunteți gata să faceți injecția.
Deschideți.

Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1216/001 1 seringă preumplută
EU/1/17/1216/002 2 seringi preumplute
EU/1/17/1216/003 4 seringi preumplute
EU/1/17/1216/004 6 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE PE SERINGA PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Imraldi 40 mg soluție injectabilă
adalimumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ (CUTIE CU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Citrat de sodiu, acid citric monohidrat, histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, sorbitol, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut

2 tampoane cu alcool

2 stilouri injectoare (pen) preumplute

2 tampoane cu alcool

4 stilouri injectoare (pen) preumplute

4 tampoane cu alcool

6 stilouri injectoare (pen) preumplute

6 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu scoateți capacul acului decât atunci când sunteți gata să faceți injecția.

Stiloul injector (pen) preumplut nu este prevăzut cu buton.

Deschideți.

Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1216/005 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/17/1216/006 2 stilouri injectoare (pen) preumplute

EU/1/17/1216/007 4 stilouri injectoare (pen) preumplute

EU/1/17/1216/008 6 stilouri injectoare (pen) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE PE STILOUL INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Imraldi 40 mg soluție injectabilă
adalimumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ (CUTIE CU FLACOANE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imraldi 40 mg/0,8 ml soluție injectabilă
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Citrat de sodiu, acid citric monohidrat, histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, sorbitol, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

Conține 2 cutii, fiecare numai pentru o singură injecție

Conține 2 cutii și fiecare cutie conține:

1 flacon

1 seringă sterilă

1 ac steril

1 adaptor steril pentru flacon

2 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Deschideți.

Numai pentru o singură utilizare.

Pentru utilizare la copii și adolescenți.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1216/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERIOARĂ (CUTIE CU FLACOANE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imraldi 40 mg/0,8 ml soluție injectabilă
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Citrat de sodiu, acid citric monohidrat, histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, sorbitol, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

1 flacon

1 seringă sterilă

1 ac steril

1 adaptor steril pentru flacon

2 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Deschideți.

Numai pentru o singură utilizare.

Pentru utilizare la copii și adolescenți.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra seringă în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1216/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE PE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Imraldi 40 mg/0,8 mg injecție
adalimumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru o singură utilizare

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ (CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută de 0,4 ml conține adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Fosfat de sodiu monobazic monohidrat, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid succinic, succinat de sodiu dibazic, histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, manitol, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

1 seringă preumplută

2 tamponane cu alcool

2 seringi preumplute

2 tamponane cu alcool

4 seringi preumplute

4 tamponane cu alcool

6 seringi preumplute

6 tamponane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu scoateți capacul acului decât atunci când sunteți gata să faceți injecția.

Deschideți.

Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1216/010 1 seringă preumplută
EU/1/17/1216/011 2 seringi preumplute
EU/1/17/1216/012 4 seringi preumplute
EU/1/17/1216/013 6 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE PE SERINGA PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Imraldi 40 mg soluție injectabilă
adalimumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ (CUTIE CU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 0,4 ml conține adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Fosfat de sodiu monobazic monohidrat, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid succinic, succinat de sodiu dibazic, histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, manitol, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut

2 tamponane cu alcool

2 stilouri injectoare (pen) preumplute

2 tamponane cu alcool

4 stilouri injectoare (pen) preumplute

4 tamponane cu alcool

6 stilouri injectoare (pen) preumplute

6 tamponane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu scoateți capacul acului decât atunci când sunteți gata să faceți injecția.

Stiloul injector (pen) preumplut nu este prevăzut cu buton.

Deschideți.

Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1216/014 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/17/1216/015 2 stilouri injectoare (pen) preumplute

EU/1/17/1216/016 4 stilouri injectoare (pen) preumplute

EU/1/17/1216/017 6 stilouri injectoare (pen) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE PE STILOUL INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Imraldi 40 mg soluție injectabilă
adalimumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un Card de reamintire pentru pacient, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Imraldi și în timpul tratamentului cu Imraldi. Păstrați asupra dumneavoastră acest Card de reamintire pentru pacient în timpul tratamentului și timp de încă 4 luni după ultima injecție de Imraldi administrată (dumneavoastră sau copilului dumneavoastră).
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Imraldi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Imraldi
3. Cum să utilizați Imraldi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imraldi
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Imraldi și pentru ce se utilizează

Imraldi conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Imraldi este destinat tratamentului:

- poliartritei reumatoide,
- artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară,
- artritei asociate entezitei,
- spondilitei anchilozante,
- spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante,
- artritei psoriazice,
- psoriazisului,
- hidradenitei supurative,
- bolii Crohn,
- colitei ulcerative și
- uveitei non-infecțioase.

Substanța activă a Imraldi, adalimumab, este un anticorp monoclonal. Anticorpul monoclonal este o proteină care se leagă de o țintă specifică.

Ținta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNF α), care este prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNF α , Imraldi reduce procesul inflamator din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

Imraldi poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Imraldi poate să încetinească leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

De obicei, Imraldi se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Imraldi poate fi administrat singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care de regulă debutează în copilărie.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani și la copii și adolescenți cu artrită asociată entezitei cu vârsta între 6 și 17 ani. Este posibil ca pacienților să li se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, pacienților li se va administra Imraldi în vederea tratării artritei reumatoide idiopatice juvenile forma poliarticulară sau artritei asociate entezitei.

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt afecțiuni inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată psoriazisului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. Imraldi poate să încetinească deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

Psoriazis în plăci la adulți și copii

Psoriazisul în plăci este o afecțiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producție crescută de celule ale pielii.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. Imraldi este utilizat de asemenea pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu o greutate de 30 kg sau mai mult la care tratamentul topic și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie pe termen lung și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminențe tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Aceasta afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani. Imraldi poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să primiți inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn la adulți și copii cu vârsta între 6 și 17 ani. Dacă aveți boala Crohn, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă la adulți și copii

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. În cazul în care aveți colită ulcerativă, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Uveită non-infecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul

- Uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- Uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani.

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Imraldi acționează prin reducerea acestei inflamații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Imraldi

Nu utilizați Imraldi

- Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerat la pct. 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză (vezi "Atenționări și precauții"). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.

- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Imraldi

Reacție alergică

- Dacă aveți **reacții alergice** simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Imraldi și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecție

- Dacă aveți o **infecție**, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Imraldi. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Imraldi. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este diminuată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, inclusiv tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii, alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate unui sistem imunitar slăbit) și sepsis (septicemie). În rare cazuri, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Imraldi.

Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de **tuberculoză** la pacienții tratați cu Imraldi, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Călătorie/infecție recidivantă

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați locuit sau ați călătorit în zone endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.

Virusul hepatitei B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al **virusului hepatitei B (VHB)**, dacă aveți o infecție activă cu virusul hepatitei B sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Imraldi poate reactiva infecția cu VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imunitar, reactivarea infecției cu VHB vă poate amenința viața.

Vârsta peste 65 de ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani și utilizați Imraldi puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Imraldi. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să aveți **intervenții chirurgicale sau dentare** spuneți medicului dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Imraldi. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda oprirea temporară a tratamentului cu Imraldi.

Boală demielinizantă.

- Dacă aveți sau dezvoltăți o **boală demielinizantă** (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Imraldi sau să continuați să fiți tratați cu Imraldi. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinare

- Anumite **vaccinuri** conțin viruși sau bacterii care produc boli, în forme atenuate dar vii, iar aceste vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Imraldi. Consultați-vă cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Imraldi. Dacă vi se administrează Imraldi în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de circa 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Imraldi în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți **insuficiență cardiacă ușoară** și sunteți tratat cu Imraldi, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Imraldi.

Febră, vânătăi, sângerări, paloare

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine pentru a lupta împotriva infecțiilor sau a vă ajuta în oprirea sângerărilor. Dacă apar **febră** persistentă, **vă învinețiți** sau **sângerări** foarte ușor sau sunteți foarte **palid**, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu Imraldi sau cu alți blocanți ai TNF α . Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea **limfomului** (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă).

Dacă utilizați Imraldi poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează Imraldi, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu medicamentele azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Imraldi.

- În plus, au fost observate cazuri de **cancer cutanate de tip ne-melanom** la pacienții care utilizează Imraldi. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi zone afectate pe piele sau dacă semnele sau zonele afectate existente își schimbă aspectul în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de **cancer, altele decât limfom**, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF α . Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF α este adecvat pentru dumneavoastră.

Sindrom asemănător lupusului

- În cazuri rare, tratamentul cu Imraldi poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii și adolescenți

- Nu administrați Imraldi la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu utilizați seringă preumplută de 40 mg dacă sunt recomandate doze diferite de 40 mg.

Imraldi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

Imraldi se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur) corticosteroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Nu trebuie să luați Imraldi împreună cu medicamente care conțin substanțe active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcină și alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultima injecție cu Imraldi.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de administrarea acestui medicament.
- Imraldi poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit adalimumab.
- Imraldi poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat Imraldi în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Imraldi în

timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții").

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Imraldi poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Imraldi poate să apară senzația că se învâрте casa (vertij) și tulburări de vedere.

Imraldi conține sodiu și sorbitol

Sorbitol

Acest medicament conține 20 mg sorbitol per fiecare seringă preumplută. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că prezentați intoleranță la anumite zaharuri, contactați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză de 0,8 ml, adică practic nu conține sodiu.

3. Cum să utilizați Imraldi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Seringa preumplută și stiloul injector (pen) preumplut Imraldi sunt disponibile numai în doze de 40 mg. Prin urmare, nu se poate administra Imraldi în seringă preumplută și în stiloul injector (pen) preumplut pacienților copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză completă de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte forme farmaceutice care oferă această opțiune.

Imraldi se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab, administrată la două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Imraldi. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Imraldi poate fi utilizat și singur.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Imraldi, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu psoriazis

La adulți doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului, este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuați injecțiile cu Imraldi cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este o doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu hidradenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidradenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg în aceeași zi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidradenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de Imraldi este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător la Imraldi 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulți cu boală Crohn

Doza inițială obișnuită pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, începând cu două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un efect mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg la două săptămâni. Dacă

această doză nu are efectul sperat, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală este de 40 mg inițial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră va prescrie o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu are efectul sperat, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza obișnuită de Imraldi este 160 mg inițial (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutiv) în Săptămâna 0 și 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) în Săptămâna 2 și după aceea 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu are efectul sperat, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală inițială de Imraldi este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială de Imraldi este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni trebuie să continue cu doza prescrisă.

Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza uzuală pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați Imraldi atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării Imraldi se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. Imraldi poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg

Doza uzuală de Imraldi este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de Imraldi este de 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Mod și cale de administrare

Imraldi se administrează prin injecție sub piele (prin injecție subcutanată). Pentru instrucțiuni de utilizare, consultați pct. 7.

Dacă utilizați mai mult Imraldi decât trebuie

Dacă vă administrați accidental Imraldi mai des decât ar fi trebuit, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și explicați că ați utilizat mai mult Imraldi decât trebuia. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Imraldi

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Imraldi imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă opriți utilizarea Imraldi

Decizia de a opri utilizarea Imraldi trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după oprirea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la 4 luni sau mai mult după ultima injecție de Imraldi.

Solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăți la respirație, la înghițire;
- dificultate la respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- tuse;
- zgomote în urechi;
- amorțeală;
- vedere dublă;
- slăbiciune la nivelul brațelor sau a picioarelor;
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de adalimumab:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

- reacții la locul administrării injecției (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale (de burtă);
- greață și vărsături;
- erupție pe piele;
- dureri musculare.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții la nivelul pielii (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții la nivelul articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificare a dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;

- simptome de compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație a ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflare a ochilor;
- vertij (senzația că se învârtă casa);
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roșeață;
- hematom (o aglomerare solidă de sânge încheșat);
- tuse;
- astm bronșic;
- scurtare a respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție însoțită de mâncărime;
- vânătași;
- inflamații ale pielii (de exemplu eczemă);
- rupere a unghiilor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- apariția de leziuni noi sau agravare a psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem (o acumulare de lichid în corp care cauzează umflarea țesutului afectat);
- febră;
- scădere a numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânățărilor;
- tulburări ale vindecării rănilor.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100):

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer al sistemului limfatic (limfom) și melanom (un tip de cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent sub forma unei afecțiuni numite sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie (lezarea nervilor);
- accident vascular cerebral;
- pierdere a auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;

- dilatare a peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag într-o venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumulare de grăsime în celulele ficatului);
- transpirații nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- inflamații.

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și a părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală;
- hepatită;
- reactivare a hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamație a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție pe piele);
- edem al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflătură localizată a pielii);
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele;
- insuficiență hepatică;
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară);
- Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

Unele reacții adverse observate la adalimumab nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate

numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

- scădere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de celule roșii în sânge;
- creștere a valorilor grăsimilor în sânge;
- creștere a valorilor enzimelor hepatice.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- creștere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de trombocite în sânge;
- creștere a acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scădere a valorii calciului în sânge;
- scădere a valorii fosforului în sânge;
- creștere a zahărului în sânge;
- creștere a valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorilor potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

- scădere a numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#)**.

5. Cum se păstrează Imraldi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe eticheta cutiei după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți) seringă preumplută Imraldi poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 28 zile– asigurați-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringă trebuie să fie utilizată în termen de 28 zile sau aruncată, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider. Trebuie să notați data la care ați scos prima dată seringă din frigider și data la care seringă trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imraldi

- Substanța activă este adalimumab.
- Celelalte componente sunt citrat de sodiu, acid citric monohidrat, histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, sorbitol, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Imraldi și conținutul ambalajului

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este disponibil sub forma unei soluții limpezi și incolor - 0,8 ml.

Imraldi este disponibil în ambalaje care conțin 1, 2, 4 sau 6 seringi preumplute (sticlă de tip I) cu un ac din oțel inoxidabil, o teacă rigidă pentru ac, un piston din cauciuc, o tijă pentru piston, un dispozitiv de protecție, un suport pentru degete pentru utilizare de către pacient și 2, 2, 4 sau respectiv 6 tampoane cu alcool incluse în ambalaj.

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Fabricantul

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Eesti

Biogen Estonia ÖÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Acest prospect a fost revizuit în

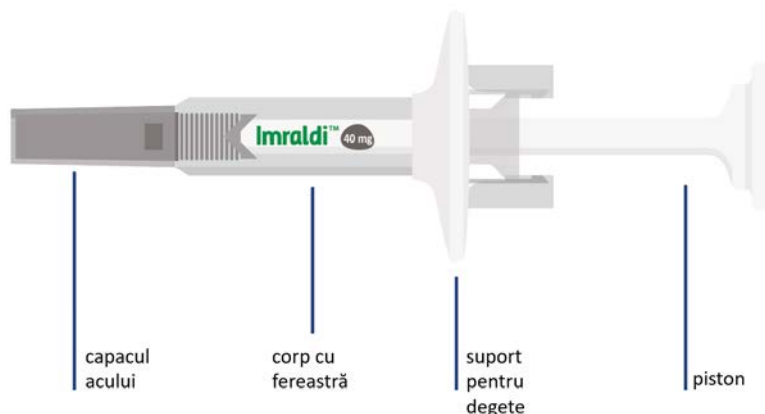
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Instrucțiuni de utilizare

Urmați cu atenție acest ghid cu instrucțiuni și veți deprinde curând obiceiul de a vă administra injecția în condiții de siguranță.

- Înainte de a vă face injecția, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale, ca să vă arate cum să utilizați seringă preumplută.
Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să se asigure că știți să folosiți corect seringă.

Seringă preumplută cu doză unică



După ce apăsați pistonul până jos, acul se va retrage pentru a evita rănirea accidentală prin înțepare.

Întreținerea seringii preumplute

Păstrarea seringii

- Păstrați seringă în frigider, dar nu o congelați.
- Păstrați seringă în ambalajul acesteia și ferită de lumină.
- Nu lăsați seringă la vederea și la îndemâna copiilor.

Eliminarea seringii

- Utilizați fiecare seringă doar o singură dată. Nu refolosiți niciodată o seringă.
- Aruncați seringă folosită într-un recipient special, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Atenționări

- Dacă ați scăpat seringă pe jos cu capacul PUS pe ac, puteți folosi seringă.
Dacă ați scăpat seringă pe jos cu capacul SCOS de pe ac, nu o folosiți. Acul poate fi murdar sau deteriorat.
- Nu folosiți o seringă deteriorată.

Îngrijirea locului administrării injecției

- Pentru administrarea injecției, alegeți o zonă a corpului acoperită cu țesut gras: zonele cu țesut gras, de exemplu abdomenul, sunt în general cele mai bune locuri pentru injectare. În aceste zone, pielea este mai ușor de apucată și sunt mai potrivite pentru introducerea corectă a acului.
- Schimbați de fiecare dată locul injectării:
Când alegeți un loc pentru injecție, este de preferat o zonă care nu a fost recent folosită, pentru a evita durerile sau învinețirea la nivelul acesteia.
- Împingeți ușor pistonul:
Câteodată, injecțiile prea rapide pot fi dureroase. Dacă apăsați lent pistonul seringii, injecția poate fi mai confortabilă.

Injecția cu seringă preumplută

1. Pregătiți materialele necesare



Așezați seringă preumplută și tampoanele cu alcool pe o suprafață curată și uscată.

- Nu uitați să vă spălați pe mâini!
- Nu scoateți deodată capacul acului!

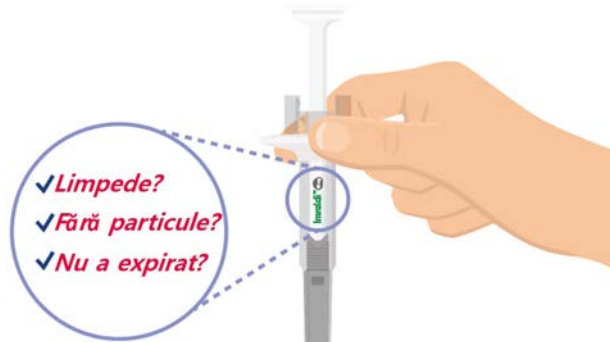
2. Așteptați 15-30 minute



Așteptați 15-30 minute până când seringă preumplută ajunge la temperatura camerei, ceea ce va ajuta la reducerea durerii în timpul injecției.

- Nu scoateți deodată capacul acului!

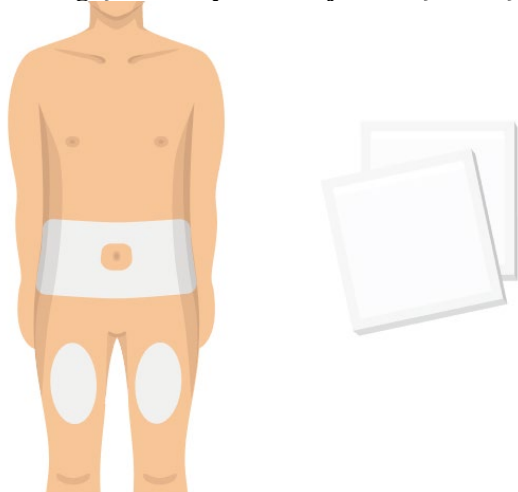
3. Inspectați medicamentul și controlați data de expirare



Asigurați-vă întotdeauna că medicamentul este limpede, fără particule și că nu a expirat. Dacă medicamentul dumneavoastră nu este limpede, fără particule sau dacă a expirat, nu îl folosiți. S-ar putea să observați 1 sau mai multe bule, dar acest lucru nu constituie o problemă. Nu este nevoie să o scoateți.

- Nu scoateți deocamdată capacul acului!

4. Alegeți un loc pentru injectare și curățați pielea

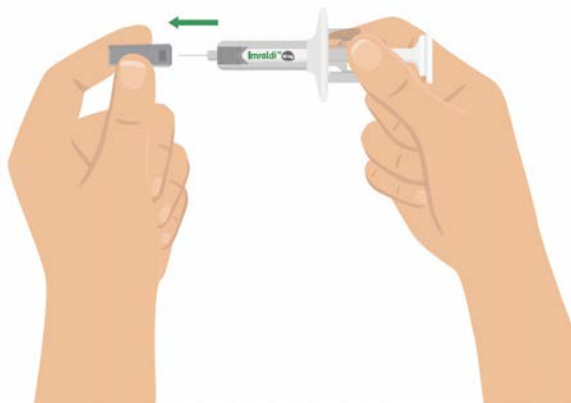


Alegeți un loc pentru injectare pe corp. Zonele cele mai potrivite sunt abdomenul (cu excepția zonei din jurul ombilicului/buricului) sau coapsele.

Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool. Nu mai atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.

- Evitați zonele cu piele dureroasă, învinețită, cicatrizată, solzoasă sau cu pete roșii.

5. Scoateți capacul acului

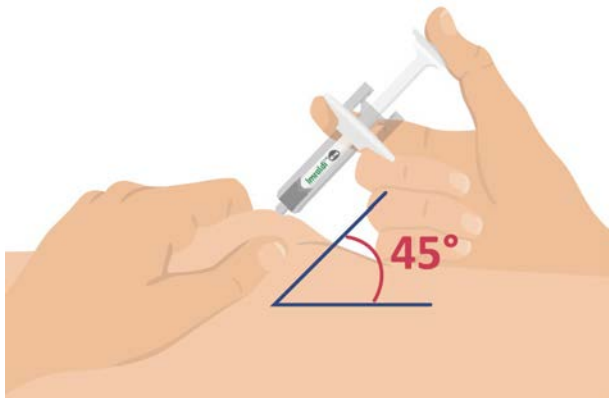


Scoateți cu grijă capacul acului.

Este normal să observați câteva picături de lichid ieșind din ac.

Dacă scoateți capacul acului înainte de a fi gata de injectare, **nu mai puneți capacul la loc pe ac**. Acest lucru ar putea îndoi sau deteriora acul. Ați putea să vă înțepați accidental sau să risipiți medicamentul.

6. Apucați pielea și introduceți acul



Apucați ușor pielea și împingeți acul complet în piele într-un unghi de aproximativ 45 de grade.

7. Împingeți pistonul până la capăt



Țineți ferm seringă și apăsați pistonul până la capăt. Apoi ridicați degetul mare pentru a permite acului să se retragă în corpul seringii.

8. Scoateți seringă și aruncați-o

Ați primit doza dacă...

- ✓ *Acul s-a retras*
- ✓ *Pistonul a alunecat până jos*
- ✓ *Nu s-a scurs medicament în afară (o picătură este acceptabil)*



Îndepărtați seringă de piele.

După ce v-ați injectat Imraldi, asigurați-vă că acul s-a retras și aruncați imediat seringă folosită într-un recipient special, după cum v-au arătat medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.

- Nu sunteți sigur dacă v-ați administrat doza? Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Prospect: Informații pentru pacient

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un Card de reamintire pentru pacient, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Imraldi și în timpul tratamentului cu Imraldi. Păstrați asupra dumneavoastră acest Card de reamintire pentru pacient în timpul tratamentului și timp de încă 4 luni după ultima injecție de Imraldi administrată (dumneavoastră sau copilului dumneavoastră).
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Imraldi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Imraldi
3. Cum să utilizați Imraldi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imraldi
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Imraldi și pentru ce se utilizează

Imraldi conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Imraldi este destinat tratamentului:

- poliartritei reumatoide,
- artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară,
- artritei asociate entezitei,
- spondilitei anchilozante,
- spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante,
- artritei psoriazice,
- psoriazisului,
- hidradenitei supurative,
- bolii Crohn,
- colitei ulcerative și
- uveitei non-infecțioase.

Substanța activă a Imraldi, adalimumab, este un anticorp monoclonal. Anticorpul monoclonal este o proteină care se leagă de o țintă specifică.

Ținta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNF α), care este prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNF α , Imraldi reduce procesul inflamator din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

Imraldi poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Imraldi poate să încetinească leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

De obicei, Imraldi se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Imraldi poate fi administrat singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care de regulă debutează în copilărie.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani și la copii și adolescenți cu artrită asociată entezitei cu vârsta între 6 și 17 ani. Este posibil ca pacienților să li se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, pacienților li se va administra Imraldi în vederea tratării artritei reumatoide idiopatice juvenile forma poliarticulară sau artritei asociate entezitei.

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt afecțiuni inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată psoriazisului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. Imraldi poate să încetinească deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

Psoriazis în plăci la adulți și copii

Psoriazisul în plăci este o afecțiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producție crescută de celule ale pielii.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. Imraldi este utilizat de asemenea pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu o greutate de 30 kg sau mai mult la care tratamentul topic și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie pe termen lung și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminențe tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Aceasta afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani. Imraldi poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să primiți inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn la adulți și copii cu vârsta între 6 și 17 ani. Dacă aveți boala Crohn, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă la adulți și copii

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. În cazul în care aveți colită ulcerativă, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Uveită non-infecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul

- Uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- Uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani.

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Imraldi acționează prin reducerea acestei inflamații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Imraldi

Nu utilizați Imraldi

- Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerat la pct. 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză (vezi "Atenționări și precauții"). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.

- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Imraldi

Reacție alergică

- Dacă aveți **reacții alergice** simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Imraldi și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecție

- Dacă aveți o **infecție**, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Imraldi. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Imraldi. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este diminuată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, inclusiv tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii, alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate unui sistem imunitar slăbit) și sepsis (septicemie). În rare cazuri, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Imraldi.

Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de **tuberculoză** la pacienții tratați cu Imraldi, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Călătorie/infecție recidivantă

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați locuit sau ați călătorit în zone endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.

Virusul hepatitei B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al **virusului hepatitei B (VHB)**, dacă aveți o infecție activă cu virusul hepatitei B sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Imraldi poate reactiva infecția cu VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imunitar, reactivarea infecției cu VHB vă poate amenința viața.

Vârsta peste 65 de ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani și utilizați Imraldi puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Imraldi. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să aveți **intervenții chirurgicale sau dentare** spuneți medicului dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Imraldi. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda oprirea temporară a tratamentului cu Imraldi.

Boală demielinizantă.

- Dacă aveți sau dezvoltați o **boală demielinizantă** (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Imraldi sau să continuați să fiți tratați cu Imraldi. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinare

- Anumite **vaccinuri** conțin viruși sau bacterii care produc boli, în forme atenuate dar vii, iar aceste vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Imraldi. Consultați-vă cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Imraldi. Dacă vi se administrează Imraldi în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de circa 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Imraldi în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți **insuficiență cardiacă ușoară** și sunteți tratat cu Imraldi, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Imraldi.

Febră, vânătăi, sângerări, paloare.

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine pentru a lupta împotriva infecțiilor sau a vă ajuta în oprirea sângerărilor. Dacă apar **febră persistentă, vă învinețiți** sau **sângerări** foarte ușor sau sunteți foarte **palid**, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu Imraldi sau cu alți blocanți ai TNF α . Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea **limfomului** (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă). Dacă utilizați Imraldi poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de

cancer. Rareori, la pacienții care utilizează Imraldi, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu medicamentele azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Imraldi.

- În plus, au fost observate cazuri de **cancere cutanate de tip ne-melanom** la pacienții care utilizează Imraldi. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi zone afectate pe piele sau dacă semnele sau zonele afectate existente își schimbă aspectul în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de **cancer, altele decât limfom**, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF α . Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocați de TNF α este adecvat pentru dumneavoastră.

Sindrom asemănător lupusului

- În cazuri rare, tratamentul cu Imraldi poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii și adolescenți

- Nu administrați Imraldi la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut de 40 mg dacă sunt recomandate doze diferite de 40 mg.

Imraldi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

Imraldi se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur) corticosteroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Nu trebuie să luați Imraldi împreună cu medicamente care conțin substanțe active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcină și alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultima injecție cu Imraldi.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de administrarea acestui medicament.
- Imraldi poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit adalimumab.
- Imraldi poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat Imraldi în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Imraldi în

timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții").

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Imraldi poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Imraldi poate să apară senzația că se învârtă casa (vertij) și tulburări de vedere.

Imraldi conține sodiu și sorbitol

Sorbitol

Acest medicament conține 20 mg sorbitol per fiecare stilou injektor (pen) preumplut. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că prezentați intoleranță la anumite zaharuri, contactați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză de 0,8 ml, adică practic nu conține sodiu.

3. Cum să utilizați Imraldi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Seringa preumplută și stiloul injektor (pen) preumplut Imraldi sunt disponibile numai în doze de 40 mg. Prin urmare, nu se poate administra Imraldi în seringă preumplută și în stiloul injektor (pen) preumplut pacienților copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză completă de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte forme farmaceutice care oferă această opțiune.

Imraldi se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab, administrată la două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Imraldi. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Imraldi poate fi utilizat și singur.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Imraldi, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab săptămânal.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu psoriazis

La adulți doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului, este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuați injecțiile cu Imraldi cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal.

Copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este o doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu hidradenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidradenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții în aceeași zi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidradenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de Imraldi este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal sau la 80 mg la fiecare două săptămâni.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulți cu boală Crohn

Doza inițială obișnuită pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, începând cu două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un efect mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu are efectul sperat, medicul dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 40 mg săptămânal.

Copii și adolescenți cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală este de 40 mg inițial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră va prescrie o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu are efectul sperat, medicul dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 40 mg în fiecare săptămână.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza obișnuită de Imraldi este 160 mg inițial (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutiv) în Săptămâna 0 și 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) în Săptămâna 2 și după aceea 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu are efectul sperat, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal.

Copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală inițială de Imraldi este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială de Imraldi este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza uzuală pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați Imraldi atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării Imraldi se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. Imraldi poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg

Doza uzuală de Imraldi este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de Imraldi este de 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Mod și cale de administrare

Imraldi se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată). Pentru instrucțiuni de utilizare, consultați pct. 7.

Dacă utilizați mai mult Imraldi decât trebuie

Dacă vă administrați accidental Imraldi mai des decât ar fi trebuit, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și explicați că ați utilizat mai mult Imraldi decât trebuia. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Imraldi

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Imraldi imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă opriți utilizarea Imraldi

Decizia de a opri utilizarea Imraldi trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după oprirea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la 4 luni sau mai mult după ultima injecție de Imraldi.

Solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăți la respirație, la înghițire;

- dificultate la respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- tuse;
- zgomote în urechi;
- amorțeală;
- vedere dublă;
- slăbiciune la nivelul brațelor sau a picioarelor;
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de adalimumab:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

- reacții la locul administrării injecției (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale (de burtă);
- greață și vărsături;
- erupție pe piele;
- dureri musculare.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții la nivelul pielii (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții la nivelul articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificare a dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- simptome de compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație a ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflare a ochilor;
- vertij (senzația că se învâрте casa);

- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roșeață;
- hematom (o aglomerare solidă de sânge încheșat);
- tuse;
- astm bronșic;
- scurtare a respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție însoțită de mâncărime;
- vânătăi;
- inflamații ale pielii (de exemplu eczemă);
- rupere a unghiilor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- apariția de leziuni noi sau agravare a psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem (o acumulare de lichid în corp care cauzează umflarea țesutului afectat);
- febră;
- scădere a numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării rănilor.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100):

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer al sistemului limfatic (limfom) și melanom (un tip de cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent sub forma unei afecțiuni numite sarcooidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie (lezarea nervilor);
- accident vascular cerebral;
- pierdere a auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatare a peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag într-o venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;

- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumulare de grăsime în celulele ficatului);
- transpirații nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- inflamații.

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și a părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală;
- hepatită;
- reactivare a hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamație a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție pe piele);
- edem al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflătură localizată a pielii);
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele;
- insuficiență hepatică;
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară);
- Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

Unele reacții adverse observate la adalimumab nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

- scădere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de celule roșii în sânge;

- creștere a valorilor grăsimilor în sânge;
- creștere a valorilor enzimelor hepatice.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- creștere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de trombocite în sânge;
- creștere a acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scădere a valorii calciului în sânge;
- scădere a valorii fosforului în sânge;
- creștere a zahărului în sânge;
- creștere a valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorii potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

- scădere a numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#).

5. Cum se păstrează Imraldi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe eticheta cutiei după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți) stiloul injector (pen) preumplut Imraldi poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 28 zile– asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, stiloul injector (pen) trebuie să fie utilizat în termen de 28 zile sau aruncat, chiar dacă a fost pus din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată stiloul injector (pen) din frigider și data la care stiloul injector (pen) trebuie aruncat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imraldi

- Substanța activă este adalimumab.
- Celelalte componente sunt citrat de sodiu, acid citric monohidrat, histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, sorbitol, polisorbat 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Imraldi și conținutul ambalajului

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut este disponibil sub forma unei soluții limpezi și incolor - 0,8 ml.

Imraldi este disponibil în ambalaje care conțin 1, 2, 4 sau 6 stilouri injectoare (pen) preumplute care conțin o seringă preumplută (sticlă de tip I), cu un ac din oțel inoxidabil, o teacă rigidă pentru ac, un piston din cauciuc pentru utilizare de către pacient și 2, 2, 4 sau respectiv 6 tampoane cu alcool incluse în ambalaj.

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Fabricantul

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Eesti

Biogen Estonia ÖU
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Acest prospect a fost revizuit în

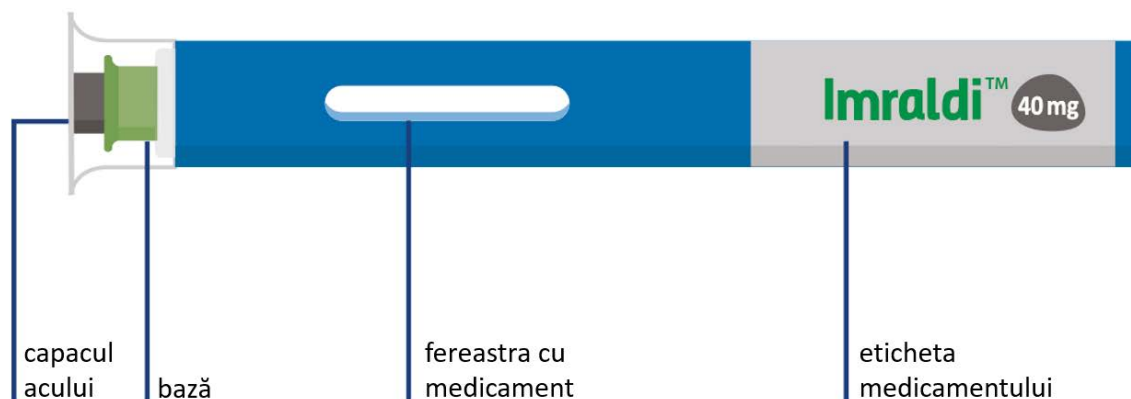
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Instrucțiuni de utilizare

Urmați cu atenție acest ghid cu instrucțiuni și veți deprinde curând obiceiul de a vă administra injecția în condiții de siguranță.

- Înainte de a vă face injecția, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale, ca să vă arate cum să utilizați stiloul injector (pen) preumplut.
Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să se asigure că știți să folosiți corect stiloul injector (pen).

Stiloul injector (pen) preumplut cu doză unică



Stiloul injector (pen) preumplut nu este prevăzut cu buton

Acul este ascuns dedesubtul bazei de culoare verde. Atunci când apăsați ferm stiloul injector (pen) preumplut pe piele, injectarea începe în mod automat.

Întreținerea stiloului injector (pen) preumplut

Păstrarea stiloului injector (pen)

- Păstrați stiloul injector (pen) în frigider, dar nu îl congelați.
- Păstrați stiloul injector (pen) în ambalajul acestuia și ferit de lumină.
- Nu lăsați stiloul injector (pen) la vederea și la îndemâna copiilor.

Eliminarea stiloului injector (pen)

- Utilizați fiecare stilou injector (pen) doar o singură dată. Nu refolosiți niciodată un stilou injector (pen).
- Aruncați stiloul injector (pen) folosit într-un recipient special, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Atenționări

- Dacă ați scăpat stiloul injector (pen) pe jos cu capacul PUS pe ac, îl puteți folosi.
Dacă ați scăpat stiloul injector (pen) pe jos cu capacul SCOS de pe ac, nu îl folosiți. Acul poate fi murdar sau deteriorat.
- Nu folosiți un stilou injector (pen) deteriorat.

Îngrijirea locului administrării injecției

- Pentru administrarea injecției, alegeți o zonă a corpului acoperită cu țesut gras: zonele cu țesut gras, de exemplu abdomenul, sunt în general cele mai bune locuri pentru injectare. Zonele cu țesut gras sunt potrivite pentru introducerea corectă a acului.
- Schimbați de fiecare dată locul injectării:
Când alegeți un loc pentru injecție, este de preferat o zonă care nu a fost recent folosită, pentru a evita durerile sau învinețirea la nivelul acesteia.

Injecția cu stiloul injector (pen) preumplut

1. Pregătiți materialele necesare



Așezați stiloul injector (pen) preumplut și tamponalele cu alcool pe o suprafață curată și uscată.

- Nu uitați să vă spălați pe mâini!
- Nu scoateți deocamdată capacul acului!

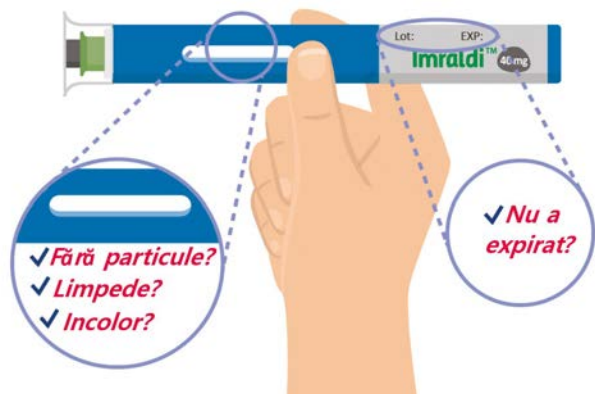
2. Așteptați 15-30 minute



Așteptați 15-30 minute până când stiloul injector (pen) preumplut ajunge la temperatura camerei, ceea ce va ajuta la reducerea durerii în timpul injecției.

- Nu scoateți deocamdată capacul acului!

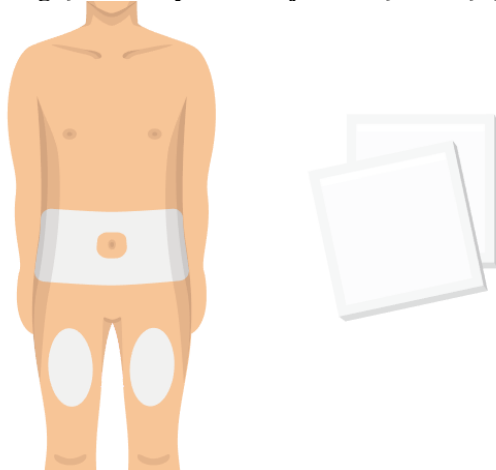
3. Inspectați medicamentul și controlați data de expirare



Asigurați-vă întotdeauna că medicamentul este limpede, fără particule și că nu a expirat. Dacă medicamentul dumneavoastră nu este limpede, fără particule sau dacă a expirat, nu îl folosiți. S-ar putea să observați 1 sau mai multe bule, dar acest lucru nu constituie o problemă. Nu este nevoie să o scoateți.

- Nu scoateți deocamdată capacul acului!

4. Alegeți un loc pentru injectare și curățați pielea

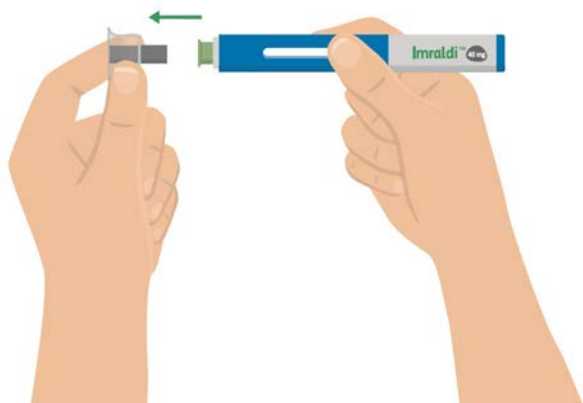


Alegeți un loc pentru injectare pe corp. Zonele cele mai potrivite sunt abdomenul (cu excepția zonei din jurul ombilicului/buricului) sau coapsele.

Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool. Nu mai atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.

- Evitați zonele cu piele dureroasă, învinețită, cicatrizată, solzoasă sau cu pete roșii.

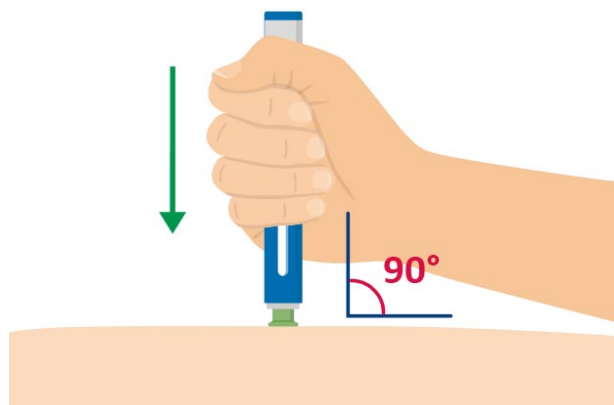
5. Scoateți capacul transparent al acului



Scoateți cu grijă capacul transparent al acului, prevăzut cu un centru metalic, din stiloul injector (pen). Este normal să observați câteva picături de lichid ieșind din ac.

Dacă scoateți capacul acului înainte de a fi gata de injectare, **nu mai puneți capacul la loc pe ac**. Acest lucru ar putea îndoi sau deteriora acul. Ați putea să vă înțepați accidental sau să risipiți medicamentul.

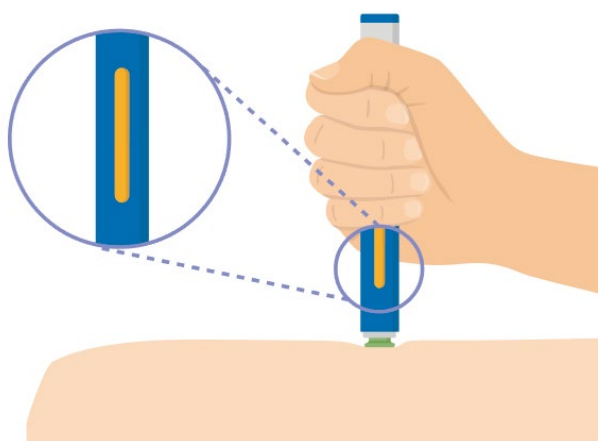
6. Poziționați baza de culoare verde, apăsați și mențineți apăsat



Poziționați vertical baza de culoare verde (la 90 grade) pe piele și împingeți ferm în jos întregul stilou injector (pen) preumplut, pentru a începe injectarea.

- Când apăsați în jos începe injectarea. Este posibil să auziți primul clic.

7. Continuați să mențineți apăsat



Țineți ferm stiloul injector (pen) pe piele până când indicatorul de culoare galbenă umple fereastra cu medicamentul și se oprește.

- După câteva secunde este posibil să auziți al doilea clic.

8. Confirmați terminarea injectării și aruncați-l

Ați primit doza dacă...

- ✓ *Întreaga fereastră este de culoare galbenă*
- ✓ *Nu s-a scurs medicament în afară (o picătură este acceptabil)*



După ce v-ați injectat Imraldi, confirmați că fereastra cu medicament este în întregime de culoare galbenă.

Aruncați imediat stiloul injector (pen) folosit într-un recipient special, după cum v-au arătat medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.

- Nu sunteți sigur dacă v-ați administrat doza? Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Prospect: Informații pentru pacient

Imraldi 40 mg/0,8 mg soluție injectabilă adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să înceapă să utilizeze acest medicament copilul dumneavoastră deoarece acesta conține informații importante.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un Card de reamintire pentru pacient, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte să utilizeze Imraldi copilul dumneavoastră și în timpul tratamentului cu Imraldi. Păstrați asupra dumneavoastră sau asupra copilului dumneavoastră acest Card de reamintire pentru pacient în timpul tratamentului copilului și timp de încă 4 luni după ultima injecție de Imraldi administrată copilului dumneavoastră.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale copilului dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Imraldi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizeze copilul dumneavoastră Imraldi
3. Cum să utilizați Imraldi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imraldi
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Imraldi și pentru ce se utilizează

Imraldi conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Imraldi este destinat tratamentului:

- artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară,
- artritei asociate entezitei,
- psoriazisului în plăci la copii și adolescenți,
- hidradenitei supurative la adolescenți,
- bolii Crohn la copii și adolescenți,
- colitei ulcerative la copii și adolescenți,
- uveitei la copii și adolescenți.

Substanța activă a Imraldi, adalimumab, este un anticorp monoclonal. Anticorpul monoclonal este o proteină care se leagă de o țintă specifică.

Ținta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNF α), care este prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNF α , Imraldi reduce procesul inflamator din aceste boli.

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care de regulă debutează în copilărie.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară. Este posibil ca pacienților să li se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, pacienților li se va administra Imraldi în vederea tratării artritei reumatoide idiopatice juvenile forma poliarticulară sau artritei asociate entezitei.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Psoriazisul în plăci este o afecțiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producție crescută de celule ale pielii.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta între 4 și 17 ani la care tratamentul topic și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă la adolescenți

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie pe termen lung și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminente tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Aceasta afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adolescenți de la vârsta de 12 ani. Imraldi poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să primiți inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Imraldi este indicat pentru tratamentul bolii Crohn la copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani. Este posibil ca pacienților să li se administreze întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, pacienților li se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului. Imraldi se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. Copilului dumneavoastră i se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspunde bine la aceste medicamente, i se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Uveită la copii și adolescenți

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani. Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Imraldi acționează prin reducerea acestei inflamații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați copilul dumneavoastră Imraldi

Nu utilizați Imraldi

- Dacă copilul dumneavoastră este alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerat la pct. 6).
- Dacă copilul dumneavoastră are o infecție severă, inclusiv tuberculoză (vezi “Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Dacă copilul dumneavoastră are insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă copilul dumneavoastră a suferit sau suferă de o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului înainte ca acesta să utilizeze Imraldi.

Reacție alergică

- Dacă copilul dumneavoastră are **reacții alergice** simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Imraldi și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecție

- Dacă copilul dumneavoastră are o **infecție**, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Imraldi. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Copilul dumneavoastră poate face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Imraldi. Dacă funcția plămânilor copilului dumneavoastră este diminuată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, inclusiv tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii, alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate unui sistem imunitar slăbit) și sepsis (septicemie). În rare cazuri, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Imraldi.

Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de **tuberculoză** la pacienții tratați cu Imraldi, medicul dumneavoastră vă va examina copilul, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste ale copilului dumneavoastră (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe Cardul de reamintire pentru pacient al copilului dumneavoastră. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră a avut vreodată tuberculoză sau dacă a fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă copilul dumneavoastră a urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Călătorie/infecție recidivantă

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră a locuit sau a călătorit în zone endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.

Virusul hepatitei B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră este purtător al **virusului hepatitei B (VHB)**, dacă are o infecție activă cu virusul hepatitei B sau credeți că ar avea un risc crescut să dobândească VHB. Medicul copilului dumneavoastră trebuie să efectueze copilului dumneavoastră teste pentru HBV. Imraldi poate reactiva infecția cu VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă copilul dumneavoastră ia alte medicamente care scad sistemul imunitar, reactivarea infecției cu VHB îi poate amenința viața.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă copilul dumneavoastră este programat să aibă **intervenții chirurgicale sau dentare** spuneți medicului dumneavoastră că este sub tratament cu Imraldi. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda oprirea temporară a tratamentului cu Imraldi.

Boală demielinizantă.

- Dacă copilul dumneavoastră are sau dezvoltă o **boală demielinizantă** (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă copilul dumneavoastră trebuie să fie tratat cu Imraldi sau să continue să fie tratat cu Imraldi. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorțeli ori furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinare

- Anumite **vaccinuri** conțin viruși sau bacterii care produc boli, în forme atenuate dar vii, iar aceste vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Imraldi. Consultați-vă cu medicul dumneavoastră înainte de a se administra orice vaccin copilului dumneavoastră. Se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Imraldi. Dacă vi se administrează Imraldi în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de circa 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Imraldi în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă copilul dumneavoastră are **insuficiență cardiacă ușoară** și este tratat cu Imraldi, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă copilul dumneavoastră a suferit sau suferă de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezintă simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă copilul dumneavoastră poate utiliza Imraldi.

Febră, vânătăi, sângerări, paloare.

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine pentru a lupta împotriva infecțiilor sau a ajuta în oprirea sângerărilor. Dacă copilul dumneavoastră prezintă

febră persistentă, **se învinețește** sau **sângerează** foarte ușor, sau este foarte **palid**, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de **cancer** la copii și adulți tratați cu Imraldi sau cu alți blocanți ai TNF α . Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea **limfomului** (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă). Dacă copilul dumneavoastră utilizează Imraldi, poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează Imraldi, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu medicamentele azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră utilizează azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Imraldi.
- În plus, au fost observate cazuri de **cancere cutanate de tip ne-melanom** la pacienții care utilizează Imraldi. Spuneți medicului dumneavoastră dacă apar noi zone afectate pe piele sau dacă semnele sau zonele afectate existente își schimbă aspectul în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de **cancer, altele decât limfom**, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF α . Dacă copilul dumneavoastră are BPOC, sau este un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF α este adecvat pentru copilul dumneavoastră.

Sindrom asemănător lupusului

- În cazuri rare, tratamentul cu Imraldi poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Imraldi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alt medicament.

Imraldi se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur) corticosteroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia Imraldi împreună cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcină și alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultima injecție cu Imraldi.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de administrarea acestui medicament.
- Imraldi poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit adalimumab.
- Imraldi poate fi utilizat în timpul alăptării.

- Dacă ați utilizat Imraldi în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Imraldi în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții").

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Imraldi poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Imraldi poate să apară senzația că se învâрте casa (vertij) și tulburări de vedere.

Imraldi conține sodiu și sorbitol

Sorbitol

Acest medicament conține 20 mg sorbitol per fiecare flacon. Dacă medicul i-a spus copilului dumneavoastră că acesta prezintă intoleranță la anumite zaharuri, contactați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză de 0,8 ml, adică practic nu conține sodiu.

3. Cum să utilizați Imraldi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a instruit medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur în ceea ce privește instrucțiunile de utilizare sau dacă aveți nelămuriri, întrebați medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul. Dacă copilul dumneavoastră are nevoie de o doză diferită, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o concentrație diferită de Imraldi.

Copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este o doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Hidradenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de Imraldi este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal sau la 80 mg la fiecare două săptămâni.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Copii și adolescenți cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală este de 40 mg inițial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră va prescrie o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu obține un răspuns corespunzător, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu are efectul sperat, medicul copilului dumneavoastră poate crește doza la 40 mg pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală inițială de Imraldi este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială de Imraldi este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg

Doza uzuală de Imraldi este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat. Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de Imraldi este de 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat. Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Mod și cale de administrare

Imraldi se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată). Pentru instrucțiuni de utilizare, consultați pct. 7.

Dacă utilizați mai mult Imraldi decât trebuie

Dacă injectați accidental o cantitate mai mare de soluție Imraldi, sau dacă injectați Imraldi mai des decât ar fi trebuit, anunțați medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul și explicați că copilul dumneavoastră a utilizat mai mult Imraldi decât trebuia. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton sau flaconul medicamentului, chiar dacă este gol.

Dacă utilizați mai puțin decât trebuie din Imraldi

Dacă injectați accidental copilului dumneavoastră o cantitate mai mică de soluție Imraldi sau dacă injectați Imraldi mai rar decât ar fi trebuit, anunțați medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul și explicați că copilul dumneavoastră a utilizat mai puțin Imraldi. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton sau flaconul medicamentului, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Imraldi

Dacă uitați să faceți o injecție copilului dumneavoastră, trebuie să administrați următoarea doză de Imraldi imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați copilului dumneavoastră următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să îi administrați o doză.

Dacă opriți utilizarea Imraldi

Decizia de a opri utilizarea Imraldi trebuie discutată cu medicul copilului dumneavoastră. Simptomele copilului dumneavoastră pot să revină după oprirea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la 4 luni sau mai mult după ultima injecție de Imraldi.

Solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăți la respirație, la înghițire;
- dificultate la respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- tuse;
- zgomote în urechi;
- amorțeală;
- vedere dublă;
- slăbiciune la nivelul brațelor sau a picioarelor;
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de adalimumab:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

- reacții la locul administrării injecției (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale (de burtă);
- greață și vărsături;
- erupție pe piele;
- dureri musculare.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții la nivelul pielii (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și absces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții la nivelul articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificare a dispoziției (inclusiv depresie);

- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- simptome de compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație a ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflare a ochilor;
- vertij (senzația că se învâрте casa);
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roșeață;
- hematom (o aglomerare solidă de sânge încheșat);
- tuse;
- astm bronșic;
- scurtare a respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție însoțită de mâncărime;
- vânătăi;
- inflamații ale pielii (de exemplu eczemă);
- rupere a unghiilor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- apariția de leziuni noi sau agravare a psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem (o acumulare de lichid în corp care cauzează umflarea țesutului afectat);
- febră;
- scădere a numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării rănilor.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100):

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer al sistemului limfatic (limfom) și melanom (un tip de cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent sub forma unei afecțiuni numite sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie (lezarea nervilor);
- accident vascular cerebral;

- pierdere a auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatare a peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag într-o venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumulare de grăsime în celulele ficatului);
- transpirații nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- inflamații.

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și a părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală;
- hepatită;
- reactivare a hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamație a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție pe piele);
- edem al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflătură localizată a pielii);
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele;
- insuficiență hepatică;

- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrișă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară);
- Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

Unele reacții adverse observate la adalimumab nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

- scădere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de celule roșii în sânge;
- creștere a valorilor grăsimilor în sânge;
- creștere a valorilor enzimelor hepatice.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- creștere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de trombocite în sânge;
- creștere a acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scădere a valorii calciului în sânge;
- scădere a valorii fosforului în sânge;
- creștere a zahărului în sânge;
- creștere a valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorilor lor potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

- scădere a numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#).

5. Cum se păstrează Imraldi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe eticheta cutiei după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C–8 °C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imraldi

- Substanța activă este adalimumab.
- Celelalte componente sunt citrat de sodiu, acid citric monohidrat, histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, sorbitol, polisorbat 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Imraldi și conținutul ambalajului

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în flacon este disponibil sub forma unei soluții limpezi și incolor - 0,8 ml.

Flaconul de Imraldi este un flacon din sticlă care conține o soluție de adalimumab. Fiecare ambalaj conține 2 cutii, fiecare conținând 1 flacon, 1 seringă goală sterilă, 1 ac, 1 adaptor pentru flacon și 2 tampoane cu alcool.

Imraldi poate fi disponibil sub formă de flacon, seringă pre-umplută și/sau stilou (pen) pre-umplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Fabricantul

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Eesti

Biogen Estonia ÖU
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Instrucțiuni de utilizare

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care trebuie injectat Imraldi. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas. Medicul copilului dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăța tehnica administrării și cantitatea pe care trebuie să o administrați copilului dumneavoastră. Nu încercați să administrați copilului dumneavoastră injecția până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injecția. După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi auto-administrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

Nerespectarea următorilor pași după cum este descris poate produce contaminare, care poate duce la infectarea copilului dumneavoastră.

Această injecție nu trebuie amestecată în aceeași seringă sau fiolă cu nici un alt medicament.

Întreținerea flaconului

Păstrarea flaconului

- Păstrați flaconul în frigider, dar nu îl congelați.
- Păstrați flaconul în ambalajul acestuia și ferit de lumină.
- Nu lăsați flaconul la vederea și la îndemâna copiilor.

Eliminarea flaconului

- Utilizați fiecare flacon doar o singură dată. Nu refolosiți niciodată un flacon și alte piese componente.
- Aruncați flaconul folosit într-un recipient special, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Îngrijirea locului administrării injecției

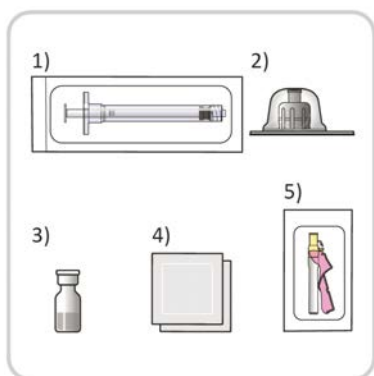
- Pentru administrarea injecției, alegeți o zonă a corpului acoperită cu țesut gras: Zonele cu țesut gras, de exemplu abdomenul, sunt în general cele mai bune locuri pentru injecție. În aceste zone, pielea este mai ușor de apucat și sunt mai potrivite pentru introducerea corectă a acului.
- Schimbați de fiecare dată locul injectării: Când alegeți un loc pentru injecție, este de preferat o zonă care nu a fost recent folosită, pentru a evita durerile sau învinețirea la nivelul acesteia.
- Împingeți ușor pistonul: Câteodată, injecțiile prea rapide pot fi dureroase. Dacă apăsați lent pistonul seringii, injecția poate fi mai confortabilă.

Injecția cu ajutorul flaconului

1) Pregătirea

- Asigurați-vă că știți cantitatea (volumul) corespunzătoare necesară dozei. Dacă nu știți cantitatea, **OPRIȚI-VĂ AICI** și contactați medicul dumneavoastră pentru instrucțiuni suplimentare.
- Veți avea nevoie de un recipient special pentru deșeurile, cum este un container pentru articole ascuțite sau așa cum v-a recomandat asistentul/asistenta, medicul dumneavoastră sau farmacistul. Așezați recipientul pe suprafața de lucru.
- Spălați-vă bine pe mâini.
- Scoateți din ambalaj cutia care conține o seringă, un adaptor pentru flacon, un flacon, două tampoane cu alcool și un ac. Dacă în ambalaj mai există o cutie pentru injecția următoare, puneți imediat cutia înapoi în frigider.

- Uitați-vă la data expirării înscrisă pe cutia pe care o veți utiliza. **NU** utilizați niciun medicament după data menționată pe cutie.
- Pregătiți următoarele articole pe o suprafață curată. **NU** le scoateți încă din ambalajele individuale.
 - 1) O seringă de 1 ml
 - 2) Un adaptor pentru flacon
 - 3) Un flacon de Imraldi soluție injectabilă pentru utilizarea la copii
 - 4) Două tamponane cu alcool
 - 5) Un ac

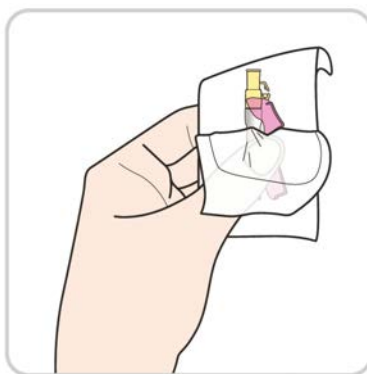


- Imraldi este un lichid clar și incolor. **NU** utilizați dacă lichidul nu este limpede sau lipsit de particule.

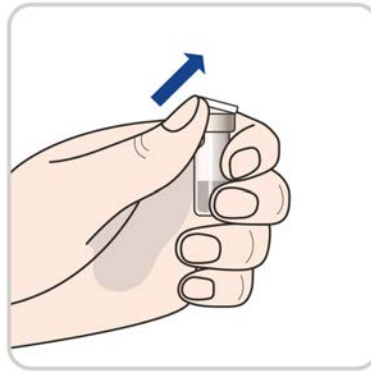
2) Pregătirea dozei de Imraldi pentru injecție

Instrucțiuni generale pentru utilizare: **NU** aruncați niciun element până când nu ați terminat injecția.

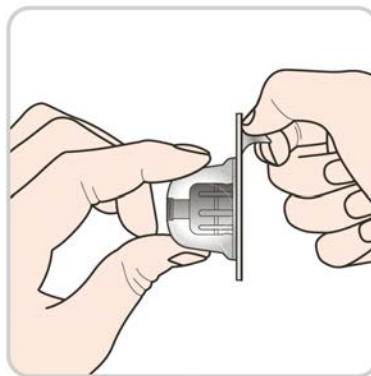
- Scoateți acul deschizând parțial ambalajul de la capătul cel mai apropiat de conectorul galben al seringii. Deschideți ambalajul suficient de mult cât să se vadă conectorul galben al seringii. Așezați ambalajul jos cu fața transparentă în sus.



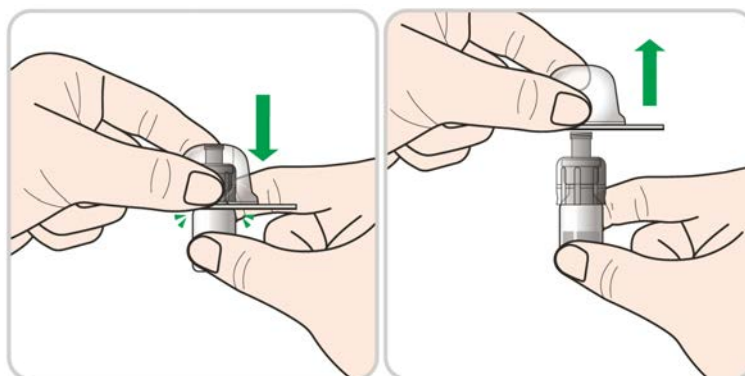
- Ridicați capacul alb din plastic al flaconului pentru a vedea partea superioară a dopului flaconului.



- Utilizați un tampon cu alcool pentru a curăța dopul flaconului. **NU** atingeți dopul flaconului după ce a fost curățat cu tamponul de alcool.
- Deschideți capacul ambalajului adaptorului pentru flacon dar nu scoateți adaptorul din ambalaj.



- Țineți flaconul cu dopul în sus.
- Atașați adaptorul la dopul flaconului, cu adaptorul încă aflat în ambalaj, împingând în jos până când adaptorul se fixează.
- Atunci când sunteți sigur că adaptorul este fixat de flacon, îndepărtați ambalajul de pe adaptorul pentru flacon.
- Așezați ușor flaconul cu adaptorul pentru flacon pe suprafața de lucru curată. Fiți atent ca acesta să nu cadă. **NU** atingeți adaptorul pentru flacon.

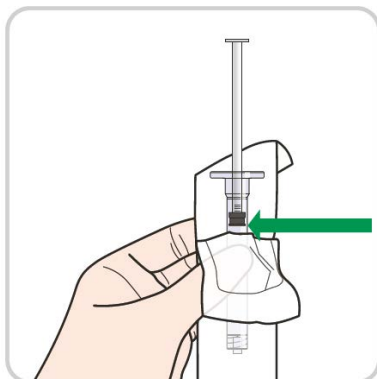


- Pregătiți seringă deschizând parțial ambalajul din partea cea mai apropiată de tija albă a pistonului.
- Deschideți ambalajul suficient de mult ca să vedeți tija albă a pistonului dar nu scoateți seringă din ambalaj.
- Țineți ambalajul seringii și trageți **ÎNCET** pistonul alb până la indicatorul care arată cu 0,1 ml mai mult decât doza recomandată (de exemplu, dacă doza recomandată este 0,5 ml, trageți pistonul alb până la indicatorul 0,6 ml). Nu trageți **NICIODATĂ** pistonul mai mult de indicatorul 0,9 ml, indiferent de doza recomandată.

- Veți stabili volumul dozei recomandate într-o etapă ulterioară.
- **NU** trageți complet pistonul alb din seringă.

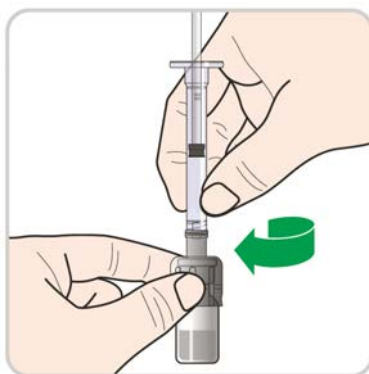
NOTĂ:

Dacă pistonul alb este scos complet din seringă, aruncați seringă și contactați furnizorul de Imraldi pentru a vă înlocui seringă. **NU** încercați să reintroduceți pistonul alb.

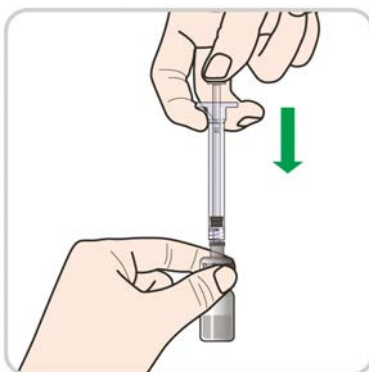


Doza + 0,1 ml

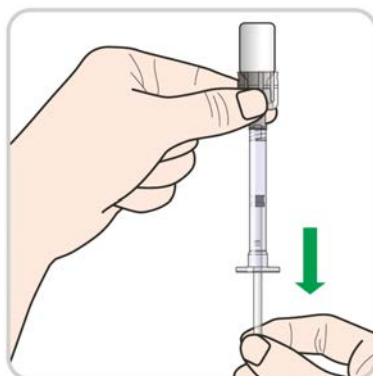
- **NU** utilizați pistonul alb pentru a scoate seringă din ambalaj. Apucați seringă în zona gradată și scoateți seringă din ambalaj. **NU** puneți niciodată seringă jos.
- În timp ce țineți cu fermitate adaptorul pentru flacon, introduceți vârful seringii în adaptorul flaconului și cu o mână răsuciți seringă în sensul acelor de ceasornic până se fixează. **NU** strângeți mai mult.



- În timp ce țineți flaconul, împingeți pistonul alb până la capăt. Această etapă este foarte importantă pentru a obține doza corespunzătoare. Țineți înăuntru pistonul alb și întoarceți flaconul și seringă cu capul în jos.



- Trageți **ÎNCET** pistonul alb până la indicatorul care arată cu 0,1 ml mai mult decât doza recomandată. Acest lucru este foarte important pentru a obține doza corespunzătoare. Veți stabili volumul dozei recomandate în etapa 4 (Prepararea dozei). Dacă doza recomandată este 0,5 ml, trageți pistonul alb până la indicatorul 0,6 ml. Veți vedea cum medicamentul lichid trece din flacon în seringă.



- Împingeți pistonul alb înapoi până la capăt pentru a împinge înapoi medicamentul lichid în flacon. Trageți din nou **ÎNCET** pistonul alb până la indicatorul care arată cu 0,1 ml mai mult decât doza recomandată, acest lucru este foarte important pentru a obține doza corespunzătoare și este de asemenea important pentru prevenirea formării de bule sau goluri de aer în lichid. Veți stabili volumul dozei recomandate în etapa 4 (Prepararea dozei).

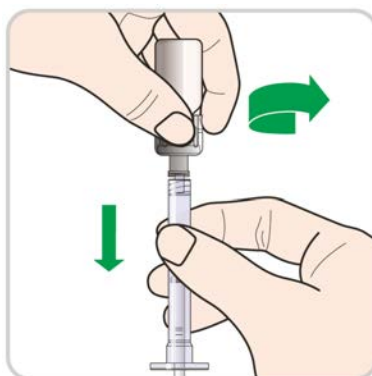


- Dacă observați că rămân bule sau goluri de aer în medicamentul lichid în seringă puteți să repetați această operațiune de 3 ori. **NU** agitați seringă.

NOTĂ:

Dacă pistonul alb este scos complet din seringă, aruncați seringă și contactați furnizorul de Imraldi pentru a vă înlocui seringă. **NU** încercați să reintroduceți pistonul alb.

- În timp ce încă țineți seringă în poziție verticală, pe zona gradată, îndepărtați adaptorul pentru flacon cu cealaltă mână, prin răsucire. Asigurați-vă că ați îndepărtat adaptorul pentru flacon de la seringă. **NU** atingeți vârful seringii.



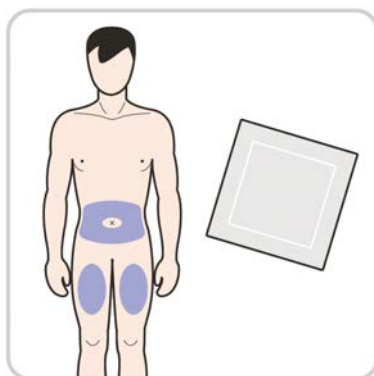
- Dacă se vede o bulă mare sau gol de aer lângă vârful seringii, împingeți **ÎNCET** pistonul alb în seringă până când lichidul începe să intre în vârful seringii. **NU** împingeți pistonul alb dincolo de indicatorul corespunzător dozei.
- De exemplu, dacă doza recomandată este 0,5 ml, **NU** împingeți pistonul alb peste marcajul 0,5 ml.
- Verificați ca să vedeți dacă volumul lichidului rămas în seringă este cel puțin egal cu doza recomandată. Dacă volumul rămas este mai puțin decât doza recomandată, **NU** utilizați seringă și contactați personalul medical.
- Cu mâna rămasă liberă luați ambalajul acului cu partea galbenă care se conectează la seringă în jos.
- Ținând seringă în sus, introduceți vârful seringii în conectorul galben pentru seringă și răsuciți seringă până când se fixează, așa cum se arată în imagine. Acum acul este atașat de seringă.



- Scoateți ambalajul acului, dar **NU** îndepărtați capacul transparent al acului.
- Puneți seringă pe suprafața de lucru curată. În continuare se va prezenta locul pentru injecție și pregătirea dozei.

3) Alegerea și pregătirea locului pentru injecție

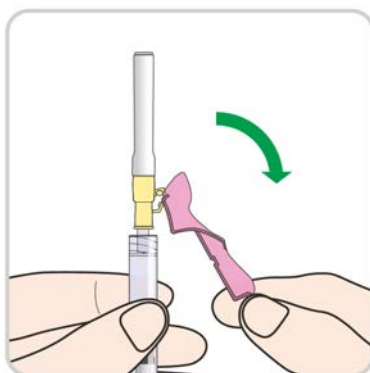
- Alegeți un loc pe coapsă sau pe abdomen (cu excepția zonei din jurul ombilicului). **NU** utilizați același loc care a fost folosit la ultima injecție.
- Noul loc pentru injecție trebuie să fie la cel puțin 3 cm distanță de locul ultimei injecții.



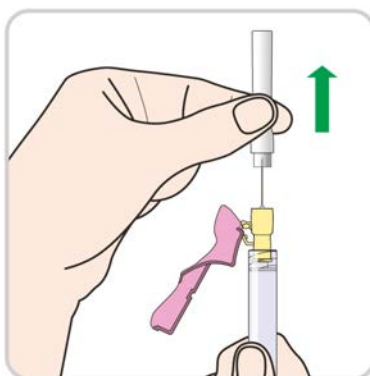
- **NU** injectați într-o zonă în care pielea este sensibilă, prezintă echimoze, cicatrice, descuamări sau pete roșii. Aceste lucruri pot fi semne de infecție și de aceea trebuie să spuneți medicului dumneavoastră.
- Pentru a reduce riscul infecției, ștergeți locul pentru injecție cu celălalt tampon cu alcool. **NU** atingeți din nou zona respectivă înainte de injectare.

4) Pregătirea dozei

- Ridicați seringă cu vârful acului în sus.
- Utilizați cealaltă mână pentru a îndepărta spre seringă învelișul roz a acului.



- Cu cealaltă mână îndepărtați capacul transparent al acului trăgându-l drept.

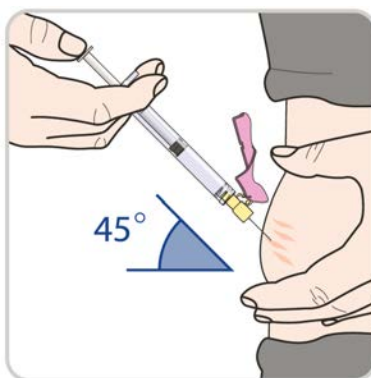


- Acul este curat.
- **NU** atingeți acul.
- **NU** puneți niciodată seringă jos după ce capacul transparent al acului a fost scos.
- **NU** încercați să puneți înapoi pe ac capacul transparent al acului.
- Țineți seringă la nivelul ochilor cu vârful acului în sus pentru a vedea clar cantitatea de lichid. Fiți atenți să nu vă stropiți în ochi cu medicamentul lichid.

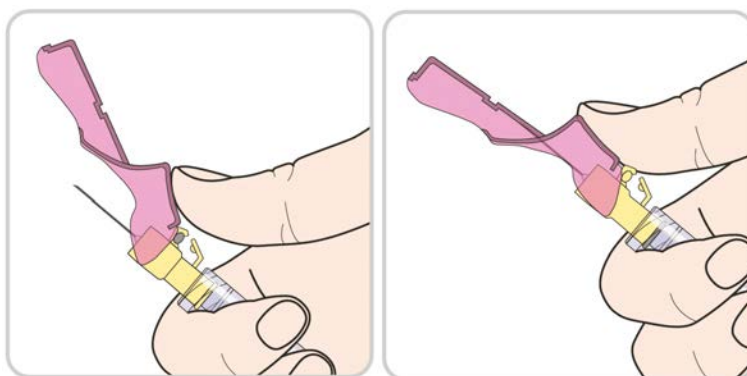
- Verificați din nou cantitatea de medicament recomandată.
- Împingeți pistonul alb încet în seringă până când seringă conține cantitatea de lichid recomandată. În timp ce pistonul alb este împins, lichidul în exces poate să iasă prin ac. **NU** ștergeți acul sau seringă.

5) Injectarea Imraldi

- Cu mâna rămasă liberă, prindeți ușor zona de piele curățată și țineți ferm.
- Cu cealaltă mână țineți seringă în unghi de 45 de grade față de piele.
- Cu o mișcare rapidă și scurtă, împingeți acul complet în piele.
- Dați drumul pielii în mâna dumneavoastră.
- Apăsăți pistonul alb pentru a injecta medicamentul lichid până când seringă se golește.
- Atunci când seringă este goală, scoateți acul din piele, având grijă să-l scoateți în același unghi sub care l-ați introdus.



- Împingeți ușor peste ac învelișul roz al acului și fixați-l în poziție, apoi puneți seringă cu acul pe suprafața de lucru. **NU** puneți înapoi pe ac capacul transparent al acului.



- Cu ajutorul unei bucăți de tifon, aplicați presiune pe locul injecției timp de 10 secunde. Se poate produce o ușoară sângerare. **NU** masați locul injecției. Folosiți un plasture dacă doriți.

6) Aruncarea materialelor

- Pentru aruncarea deșeurilor aveți nevoie de un recipient special, cum este un container pentru obiecte ascuțite, sau așa cum v-a arătat medicul dumneavoastră, asistentul sau farmacistul.
- Puneți seringă cu acul, flaconul și adaptorul pentru flacon într-un container special pentru obiecte ascuțite. **NU** puneți aceste articole în recipientul obișnuit pentru deșeurii menajere.
- Seringă, acul, flaconul și adaptorul pentru flacon **NU TREBUIE NICIODATĂ** refolosite.
- Nu lăsați niciodată containerul la vedere și îndemâna copiilor.
- Aruncați celelalte articole folosite în recipientul obișnuit pentru deșeurii menajere.

Prospect: Informații pentru pacient

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un Card de reamintire pentru pacient, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Imraldi și în timpul tratamentului cu Imraldi. Păstrați asupra dumneavoastră acest Card de reamintire pentru pacient în timpul tratamentului și timp de încă 4 luni după ultima injecție de Imraldi administrată (dumneavoastră sau copilului dumneavoastră).
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Imraldi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Imraldi
3. Cum să utilizați Imraldi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imraldi
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

2. Ce este Imraldi și pentru ce se utilizează

Imraldi conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Imraldi este destinat tratamentului:

- poliartritei reumatoide,
- artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară,
- artritei asociate entezitei,
- spondilitei anchilozante,
- spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante,
- artritei psoriazice,
- psoriazisului,
- hidradenitei supurative,
- bolii Crohn,
- colitei ulcerative și
- uveitei non-infecțioase.

Substanța activă a Imraldi, adalimumab, este un anticorp monoclonal. Anticorpul monoclonal este o proteină care se leagă de o țintă specifică.

Ținta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNF α), care este prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNF α , Imraldi reduce procesul inflamator din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

Imraldi poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Imraldi poate să încetinească leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

De obicei, Imraldi se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Imraldi poate fi administrat singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care de regulă debutează în copilărie.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani și la copii și adolescenți cu artrită asociată entezitei cu vârsta între 6 și 17 ani. Este posibil ca pacienților să li se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, pacienților li se va administra Imraldi în vederea tratării artritei reumatoide idiopatice juvenile forma poliarticulară sau artritei asociate entezitei.

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt afecțiuni inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată psoriazisului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. Imraldi poate să încetinească deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

Psoriazis în plăci la adulți și copii

Psoriazisul în plăci este o afecțiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producție crescută de celule ale pielii.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. Imraldi este utilizat de asemenea pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu o greutate de 30 kg sau mai mult la care tratamentul topic și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie pe termen lung și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminențe tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Aceasta afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani. Imraldi poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să primiți inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn la adulți și copii cu vârsta între 6 și 17 ani. Dacă aveți boala Crohn, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă la adulți și copii

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. În cazul în care aveți colită ulcerativă, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Uveită non-infecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul

- Uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- Uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani.

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Imraldi acționează prin reducerea acestei inflamații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Imraldi

Nu utilizați Imraldi

- Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerat la pct. 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză (vezi "Atenționări și precauții"). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.

- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Imraldi

Reacție alergică

- Dacă aveți **reacții alergice** simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Imraldi și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecție

- Dacă aveți o **infecție**, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Imraldi. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Imraldi. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este diminuată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, inclusiv tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii, alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate unui sistem imunitar slăbit) și sepsis (septicemie). În rare cazuri, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Imraldi.

Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de **tuberculoză** la pacienții tratați cu Imraldi, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Călătorie/infecție recidivantă

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați locuit sau ați călătorit în zone endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.

Virusul hepatitei B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al **virusului hepatitei B (VHB)**, dacă aveți o infecție activă cu virusul hepatitei B sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Imraldi poate reactiva infecția cu VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imunitar, reactivarea infecției cu VHB vă poate amenința viața.

Vârsta peste 65 de ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani și utilizați Imraldi puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Imraldi. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să aveți **intervenții chirurgicale sau dentare** spuneți medicului dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Imraldi. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda oprirea temporară a tratamentului cu Imraldi.

Boală demielinizantă.

- Dacă aveți sau dezvoltați o **boală demielinizantă** (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Imraldi sau să continuați să fiți tratați cu Imraldi. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinare

- Anumite **vaccinuri** conțin viruși sau bacterii care produc boli, în forme atenuate dar vii, iar aceste vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Imraldi. Consultați-vă cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Imraldi. Dacă vi se administrează Imraldi în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de circa 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Imraldi în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți **insuficiență cardiacă ușoară** și sunteți tratat cu Imraldi, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Imraldi.

Febră, vânătăi, sângerări, paloare

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine pentru a lupta împotriva infecțiilor sau a vă ajuta în oprirea sângerărilor. Dacă apar **febră persistentă, vă învinețiți** sau **sângerări** foarte ușor sau sunteți foarte **palid**, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu Imraldi sau cu alți blocanți ai TNF α . Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea **limfomului** (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă). Dacă utilizați Imraldi poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de

cancer. Rareori, la pacienții care utilizează Imraldi, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu medicamentele azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Imraldi.

- În plus, au fost observate cazuri de **cancere cutanate de tip ne-melanom** la pacienții care utilizează Imraldi. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi zone afectate pe piele sau dacă semnele sau zonele afectate existente își schimbă aspectul în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de **cancer, altele decât limfom**, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF α . Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF α este adecvat pentru dumneavoastră.

Sindrom asemănător lupusului

- În cazuri rare, tratamentul cu Imraldi poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii și adolescenți

- Nu administrați Imraldi la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu utilizați seringă preumplută de 40 mg dacă sunt recomandate doze diferite de 40 mg.

Imraldi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

Imraldi se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur) corticosteroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Nu trebuie să luați Imraldi împreună cu medicamente care conțin substanțe active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcină și alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultima injecție cu Imraldi.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de administrarea acestui medicament.
- Imraldi poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit adalimumab.
- Imraldi poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat Imraldi în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Imraldi în

timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții").

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Imraldi poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Imraldi poate să apară senzația că se învâрте casa (vertij) și tulburări de vedere.

Imraldi conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză de 0,4 ml, adică practic nu conține sodiu.

3. Cum să utilizați Imraldi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Seringa preumplută și stiloul injector (pen) preumplut Imraldi sunt disponibile numai în doze de 40 mg. Prin urmare, nu se poate administra Imraldi în seringă preumplută și în stilou injector (pen) preumplut pacienților copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză completă de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte forme farmaceutice care oferă această opțiune.

Imraldi se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab, administrată la două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Imraldi. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Imraldi poate fi utilizat și singur.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Imraldi, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu psoriazis

La adulți doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului, este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuați injecțiile cu Imraldi cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este o doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu hidradenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidradenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg în aceeași zi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidradenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de Imraldi este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător la Imraldi 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulți cu boală Crohn

Doza inițială obișnuită pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, începând cu două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un efect mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu are efectul sperat, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală este de 40 mg inițial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră va prescrie o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu are efectul sperat, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza obișnuită de Imraldi este 160 mg inițial (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutiv) în Săptămâna 0 și 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) în Săptămâna 2 și după aceea 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu are efectul sperat, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală inițială de Imraldi este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială de Imraldi este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni trebuie să continue cu doza prescrisă.

Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza uzuală pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați Imraldi atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării Imraldi se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. Imraldi poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg

Doza uzuală de Imraldi este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de Imraldi este de 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Mod și cale de administrare

Imraldi se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată). Pentru instrucțiuni de utilizare, consultați pct. 7.

Dacă utilizați mai mult Imraldi decât trebuie

Dacă vă administrați accidental Imraldi mai des decât ar fi trebuit, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și explicați că ați utilizat mai mult Imraldi decât trebuia. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Imraldi

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Imraldi imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă opriți utilizarea Imraldi

Decizia de a opri utilizarea Imraldi trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după oprirea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la 4 luni sau mai mult după ultima injecție de Imraldi.

Solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăți la respirație, la înghițire;

- dificultate la respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- tuse;
- zgomote în urechi;
- amorțeală;
- vedere dublă;
- slăbiciune la nivelul brațelor sau a picioarelor;
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de adalimumab:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

- reacții la locul administrării injecției (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale (de burtă);
- greață și vărsături;
- erupție pe piele;
- dureri musculare.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții la nivelul pielii (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții la nivelul articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificare a dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- simptome de compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație a ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflare a ochilor;
- vertij (senzația că se învâрте casa);

- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roșeață;
- hematom (o aglomerare solidă de sânge închegat);
- tuse;
- astm bronșic;
- scurtare a respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție însoțită de mâncărime;
- vânătăi;
- inflamații ale pielii (de exemplu eczemă);
- rupere a unghiilor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- apariția de leziuni noi sau agravare a psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem (o acumulare de lichid în corp care cauzează umflarea țesutului afectat);
- febră;
- scădere a numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării rănilor.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100):

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer al sistemului limfatic (limfom) și melanom (un tip de cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent sub forma unei afecțiuni numite sarcooidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie (lezarea nervilor);
- accident vascular cerebral;
- pierdere a auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatare a peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag într-o venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;

- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumulare de grăsime în celulele ficatului);
- transpirații nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- inflamații.

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și a părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală;
- hepatită;
- reactivare a hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamație a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție pe piele);
- edem al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflătură localizată a pielii);
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele;
- insuficiență hepatică;
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară);
- Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

Unele reacții adverse observate la adalimumab nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

- scădere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de celule roșii în sânge;

- creștere a valorilor grăsimilor în sânge;
- creștere a valorilor enzimelor hepatice.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- creștere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de trombocite în sânge;
- creștere a acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scădere a valorii calciului în sânge;
- scădere a valorii fosforului în sânge;
- creștere a zahărului în sânge;
- creștere a valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorilor potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

- scădere a numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#).

5. Cum se păstrează Imraldi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe eticheta cutiei după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C–8 °C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți) seringă preumplută Imraldi poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25 °C) pentru o perioadă de maximum 31 zile– asigurați-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringă trebuie să fie utilizată în termen de 31 zile sau aruncată, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider. Trebuie să notați data la care ați scos prima dată seringă din frigider și data la care seringă trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imraldi

- Substanța activă este adalimumab.
- Celelalte componente sunt fosfat de sodiu monobazic monohidrat, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid succinic, succinat de sodiu dibazic, histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, manitol, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Imraldi și conținutul ambalajului

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este disponibil sub forma unei soluții limpezi și incolor - 0,4 ml.

Imraldi este disponibil în ambalaje care conțin 1, 2, 4 sau 6 seringi preumplute (sticlă de tip I) cu un ac din oțel inoxidabil, o teacă rigidă pentru ac, un piston din cauciuc, o tijă pentru piston, un dispozitiv de protecție și un suport pentru degete pentru utilizare de către pacient și 2, 2, 4 sau respectiv 6 tamponane cu alcool incluse în ambalaj.

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Fabricantul

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Eesti

Biogen Estonia ÖU
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Acest prospect a fost revizuit în

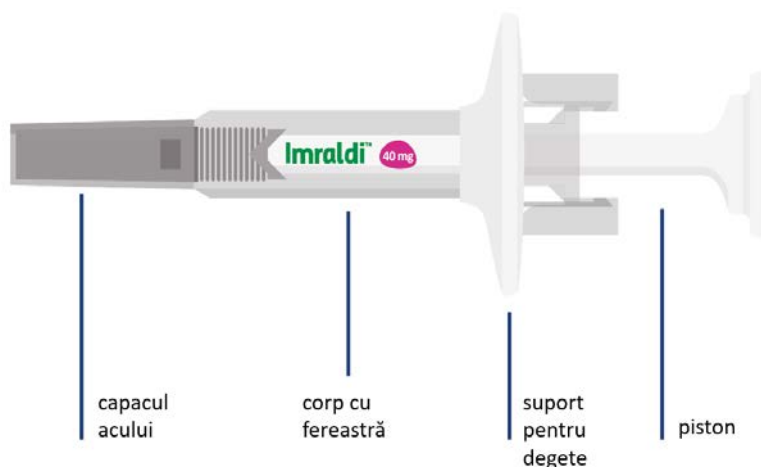
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Instrucțiuni de utilizare

Urmați cu atenție acest ghid cu instrucțiuni și veți deprinde curând obiceiul de a vă administra injecția în condiții de siguranță.

- Înainte de a vă face injecția, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale, ca să vă arate cum să utilizați seringă preumplută.
Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să se asigure că știți să folosiți corect seringă.

Seringă preumplută cu doză unică



După ce apăsați pistonul până jos, acul se va retrage pentru a evita rănirea accidentală prin înțepare.

Întreținerea seringii preumplute

Păstrarea seringii

- Păstrați seringă în frigider, dar nu o congelați.
- Păstrați seringă în ambalajul acesteia și ferită de lumină.
- Nu lăsați seringă la vedere și la îndemâna copiilor.

Eliminarea seringii

- Utilizați fiecare seringă doar o singură dată. Nu refolosiți niciodată o seringă.
- Aruncați seringă folosită într-un recipient special, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Atenționări

- Dacă ați scăpat seringă pe jos cu capacul PUS pe ac, puteți folosi seringă.
Dacă ați scăpat seringă pe jos cu capacul SCOS de pe ac, nu o folosiți. Acul poate fi murdar sau deteriorat.
- Nu folosiți o seringă deteriorată.

Îngrijirea locului administrării injecției

- Pentru administrarea injecției, alegeți o zonă a corpului acoperită cu țesut gras: zonele cu țesut gras, de exemplu abdomenul, sunt în general cele mai bune locuri pentru injectare. În aceste zone, pielea este mai ușor de apucată și sunt mai potrivite pentru introducerea corectă a acului.
- Schimbați de fiecare dată locul injectării:
Când alegeți un loc pentru injecție, este de preferat o zonă care nu a fost recent folosită, pentru a evita durerile sau învinețirea la nivelul acesteia.
- Împingeți ușor pistonul:
Câteodată, injecțiile prea rapide pot fi dureroase. Dacă apăsați lent pistonul seringii, injecția poate fi mai confortabilă.

Injecțarea cu seringă preumplută

1. Pregătiți materialele necesare



Așezați seringă preumplută și tamponalele cu alcool pe o suprafață curată și uscată.

- Nu uitați să vă spălați pe mâini!
- Nu scoateți deocamdată capacul acului!

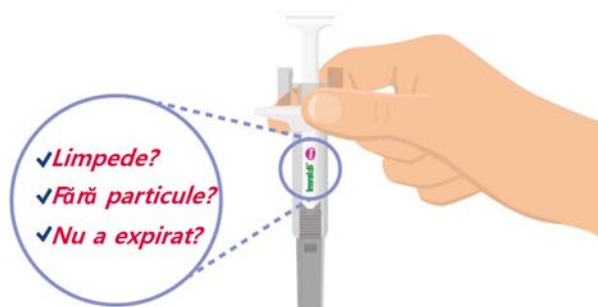
2. Așteptați 15-30 minute



Așteptați 15-30 minute până când seringă preumplută ajunge la temperatura camerei, ceea ce va ajuta la reducerea durerii în timpul injecției.

- Nu scoateți deocamdată capacul acului!

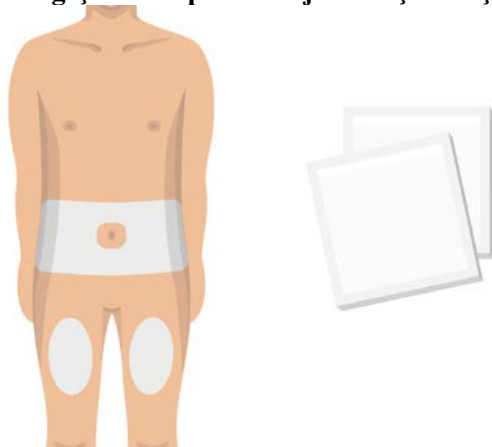
3. Inspectați medicamentul și controlați data de expirare



Asigurați-vă întotdeauna că medicamentul este limpede, fără particule și că nu a expirat. Dacă medicamentul dumneavoastră nu este limpede, fără particule sau dacă a expirat, nu îl folosiți. S-ar putea să observați 1 sau mai multe bule, dar acest lucru nu constituie o problemă. Nu este nevoie să o scoateți.

- Nu scoateți deocamdată capacul acului!

4. Alegeți un loc pentru injectare și curățați pielea

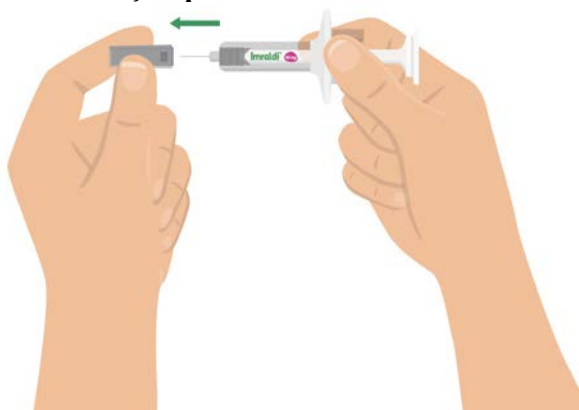


Alegeți un loc pentru injectare pe corp. Zonele cele mai potrivite sunt abdomenul (cu excepția zonei din jurul ombilicului/buricului) sau coapsele.

Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool. Nu mai atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.

- Evitați zonele cu piele dureroasă, învinețită, cicatrizată, solzoasă sau cu pete roșii.

5. Scoateți capacul acului



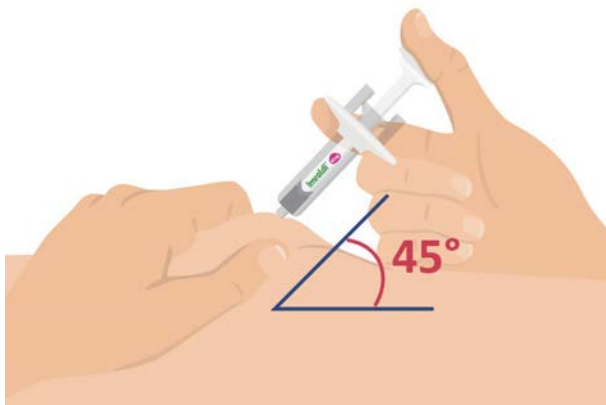
Scoateți cu grijă capacul acului.

Este normal să observați câteva picături de lichid ieșind din ac.

Dacă scoateți capacul acului înainte de a fi gata de injectare, **nu mai puneți capacul la loc pe ac.**

Acest lucru ar putea îndoi sau deteriora acul. Ați putea să vă înțepați accidental sau să risipiți medicamentul.

6. Apucați pielea și introduceți acul



Apucați ușor pielea și împingeți acul complet în piele într-un unghi de aproximativ 45 de grade.

7. Împingeți pistonul până la capăt



Țineți ferm seringă și apăsați pistonul până la capăt.

Apoi ridicați degetul mare pentru a permite acului să se retragă în corpul seringii.

8. Scoateți seringă și aruncați-o

Ați primit doza dacă...

- ✓ *Acul s-a retras*
- ✓ *Pistonul a alunecat până jos*
- ✓ *Nu s-a scurs medicament în afară (o picătură este acceptabil)*



Îndepărtați seringă de piele.

După ce v-ați injectat Imraldi, asigurați-vă că acul s-a retras și aruncați imediat seringă folosită într-un recipient special, după cum v-au arătat medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.

- Nu sunteți sigur dacă v-ați administrat doza? Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Prospect: Informații pentru pacient

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un Card de reamintire pentru pacient, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Imraldi și în timpul tratamentului cu Imraldi. Păstrați asupra dumneavoastră acest Card de reamintire pentru pacient în timpul tratamentului și timp de încă 4 luni după ultima injecție de Imraldi administrată (dumneavoastră sau copilului dumneavoastră).
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Imraldi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Imraldi
3. Cum să utilizați Imraldi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imraldi
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Imraldi și pentru ce se utilizează

Imraldi conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Imraldi este destinat tratamentului:

- poliartritei reumatoide,
- artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară,
- artritei asociate entezitei,
- spondilitei anchilozante,
- spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante,
- artritei psoriazice,
- psoriazisului,
- hidradenitei supurative,
- bolii Crohn,
- colitei ulcerative și
- uveitei non-infecțioase.

Substanța activă a Imraldi, adalimumab, este un anticorp monoclonal. Anticorpul monoclonal este o proteină care se leagă de o țintă specifică.

Ținta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNF α), care este prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNF α , Imraldi reduce procesul inflamator din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

Imraldi poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Imraldi poate să încetinească leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

De obicei, Imraldi se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Imraldi poate fi administrat singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care de regulă debutează în copilărie.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani și la copii și adolescenți cu artrită asociată entezitei cu vârsta între 6 și 17 ani. Este posibil ca pacienților să li se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, pacienților li se va administra Imraldi în vederea tratării artritei reumatoide idiopatice juvenile forma poliarticulară sau artritei asociate entezitei.

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt afecțiuni inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată psoriazisului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. Imraldi poate să încetinească deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

Psoriazis în plăci la adulți și copii

Psoriazisul în plăci este o afecțiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producție crescută de celule ale pielii.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. Imraldi este utilizat de asemenea pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu o greutate de 30 kg sau mai mult la care tratamentul topic și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie pe termen lung și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminențe tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Aceasta afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani. Imraldi poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să primiți inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn la adulți și copii cu vârsta între 6 și 17 ani. Dacă aveți boala Crohn, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă la adulți și copii

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. În cazul în care aveți colită ulcerativă, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Imraldi pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Uveită non-infecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Imraldi se utilizează pentru tratamentul

- Uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- Uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani.

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Imraldi acționează prin reducerea acestei inflamații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Imraldi

Nu utilizați Imraldi

- Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerat la pct. 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză (vezi "Atenționări și precauții"). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.

- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Imraldi

Reacție alergică

- Dacă aveți **reacții alergice** simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Imraldi și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecție

- Dacă aveți o **infecție**, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Imraldi. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Imraldi. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este diminuată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, inclusiv tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii, alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate unui sistem imunitar slăbit) și sepsis (septicemie). În rare cazuri, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Imraldi.

Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de **tuberculoză** la pacienții tratați cu Imraldi, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Imraldi. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Călătorie/infecție recidivantă

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați locuit sau ați călătorit în zone endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.

Virusul hepatitei B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al **virusului hepatitei B (VHB)**, dacă aveți o infecție activă cu virusul hepatitei B sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Imraldi poate reactiva infecția cu VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imunitar, reactivarea infecției cu VHB vă poate amenința viața.

Vârsta peste 65 de ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani și utilizați Imraldi puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Imraldi. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să aveți **intervenții chirurgicale sau dentare** spuneți medicului dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Imraldi. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda oprirea temporară a tratamentului cu Imraldi.

Boală demielinizantă.

- Dacă aveți sau dezvoltați o **boală demielinizantă** (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Imraldi sau să continuați să fiți tratați cu Imraldi. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinare

- Anumite **vaccinuri** conțin viruși sau bacterii care produc boli, în forme atenuate dar vii, iar aceste vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Imraldi. Consultați-vă cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Imraldi. Dacă vi se administrează Imraldi în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de circa 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Imraldi în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți **insuficiență cardiacă ușoară** și sunteți tratat cu Imraldi, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Imraldi.

Febră, vânătăi, sângerări, paloare.

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine pentru a lupta împotriva infecțiilor sau a vă ajuta în oprirea sângerărilor. Dacă apar **febră persistentă, vă învinețiți** sau **sângerări** foarte ușor sau sunteți foarte **palid**, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu Imraldi sau cu alți blocanți ai TNF α . Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea **limfomului** (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă). Dacă utilizați Imraldi poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de

cancer. Rareori, la pacienții care utilizează Imraldi, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu medicamentele azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Imraldi.

- În plus, au fost observate cazuri de **cancere cutanate de tip ne-melanom** la pacienții care utilizează Imraldi. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi zone afectate pe piele sau dacă semnele sau zonele afectate existente își schimbă aspectul în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de **cancer, altele decât limfom**, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF α . Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocați de TNF α este adecvat pentru dumneavoastră.

Sindrom asemănător lupusului

- În cazuri rare, tratamentul cu Imraldi poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii și adolescenți

- Nu administrați Imraldi la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut de 40 mg dacă sunt recomandate doze diferite de 40 mg.

Imraldi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

Imraldi se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur) corticosteroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Nu trebuie să luați Imraldi împreună cu medicamente care conțin substanțe active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcină și alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultima injecție cu Imraldi.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de administrarea acestui medicament.
- Imraldi poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit adalimumab în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit adalimumab.
- Imraldi poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat Imraldi în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Imraldi în

timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții").

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Imraldi poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Imraldi poate să apară senzația că se învâрте casa (vertij) și tulburări de vedere.

Imraldi conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză de 0,4 ml, adică practic nu conține sodiu.

3. Cum să utilizați Imraldi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Seringa preumplută și stiloul injector (pen) preumplut Imraldi sunt disponibile numai în doze de 40 mg. Prin urmare, nu se poate administra Imraldi în seringă preumplută și în stilou injector (pen) preumplut pacienților copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză completă de 40 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte forme farmaceutice care oferă această opțiune.

Imraldi se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab, administrată la două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Imraldi. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Imraldi poate fi utilizat și singur.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Imraldi, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab săptămânal.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu psoriazis

La adulți doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului, este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuați injecțiile cu Imraldi cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal.

Copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Imraldi recomandată este o doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Imraldi recomandată este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu hidradenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidradenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții în aceeași zi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidradenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de Imraldi este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal sau la 80 mg la fiecare două săptămâni.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulți cu boală Crohn

Doza inițială obișnuită pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, începând cu două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un efect mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu are efectul sperat, medicul dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 40 mg săptămânal.

Copii și adolescenți cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală este de 40 mg inițial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră va prescrie o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu are efectul sperat, medicul dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 40 mg în fiecare săptămână.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza obișnuită de Imraldi este 160 mg inițial (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutiv) în Săptămâna 0 și 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) în Săptămâna 2 și după aceea 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu are efectul sperat, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal.

Copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală inițială de Imraldi este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială de Imraldi este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza uzuală pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați Imraldi atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării Imraldi se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. Imraldi poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg

Doza uzuală de Imraldi este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de Imraldi este de 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Mod și cale de administrare

Imraldi se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată). Pentru instrucțiuni de utilizare, consultați pct. 7.

Dacă utilizați mai mult Imraldi decât trebuie

Dacă vă administrați accidental Imraldi mai des decât ar fi trebuit, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și explicați că ați utilizat mai mult Imraldi decât trebuia. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Imraldi

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Imraldi imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă opriți utilizarea Imraldi

Decizia de a opri utilizarea Imraldi trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după oprirea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la 4 luni sau mai mult după ultima injecție de Imraldi.

Solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăți la respirație, la înghițire;
- dificultate la respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări:

- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- tuse;
- zgomote în urechi;
- amorțeală;
- vedere dublă;
- slăbiciune la nivelul brațelor sau a picioarelor;
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de adalimumab:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

- reacții la locul administrării injecției (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale (de burtă);
- greață și vărsături;
- erupție pe piele;
- dureri musculare.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții la nivelul pielii (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții la nivelul articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificare a dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- simptome de compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație a ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflare a ochilor;
- vertij (senzația că se învârtă casa);
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roșeață;

- hematom (o aglomerare solidă de sânge încheșat);
- tuse;
- astm bronșic;
- scurtare a respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție însoțită de mâncărime;
- vânătăi;
- inflamații ale pielii (de exemplu eczemă);
- rupere a unghiilor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- apariția de leziuni noi sau agravare a psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem (o acumulare de lichid în corp care cauzează umflarea țesutului afectat);
- febră;
- scădere a numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării rănilor.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100):

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer al sistemului limfatic (limfom) și melanom (un tip de cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent sub forma unei afecțiuni numite sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie (lezarea nervilor);
- accident vascular cerebral;
- pierdere a auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatare a peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag într-o venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;

- ficat gras (acumulare de grăsime în celulele ficatului);
- transpirații nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- inflamații.

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și a părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală;
- hepatită;
- reactivare a hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamație a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție pe piele);
- edem al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflătură localizată a pielii);
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele;
- insuficiență hepatică;
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară);
- Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

Unele reacții adverse observate la adalimumab nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

- scădere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de celule roșii în sânge;
- creștere a valorilor grăsimilor în sânge;
- creștere a valorilor enzimelor hepatice.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

- creștere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de trombocite în sânge;
- creștere a acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scădere a valorii calciului în sânge;
- scădere a valorii fosforului în sânge;
- creștere a zahărului în sânge;
- creștere a valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorii potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

- scădere a numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#)**.

5. Cum se păstrează Imraldi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe eticheta cutiei după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C–8 °C). A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți) stiloul injector (pen) preumplut Imraldi poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25 °C) pentru o perioadă de maximum 31 zile– asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, stiloul injector (pen) trebuie să fie utilizat în termen de 31 zile sau aruncat, chiar dacă a fost pus din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată stiloul injector (pen) din frigider și data la care stiloul injector (pen) trebuie aruncat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imraldi

- Substanța activă este adalimumab.
- Celelalte componente sunt fosfat de sodiu monobazic monohidrat, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, acid succinic, succinat de sodiu dibazic, histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, manitol, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Imraldi și conținutul ambalajului

Imraldi 40 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut este disponibil sub forma unei soluții limpezi și incolor - 0,4 ml.

Imraldi este disponibil în ambalaje care conțin 1, 2, 4 sau 6 stilouri injectoare (pen) preumplute care conțin o seringă preumplută (sticlă de tip I), cu un ac din oțel inoxidabil, o teacă rigidă pentru ac, un piston din cauciuc pentru utilizare de către pacient și 2, 2, 4 sau respectiv 6 tampoane cu alcool incluse în ambalaj.

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Fabricantul

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia ÖU
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Acest prospect a fost revizuit în

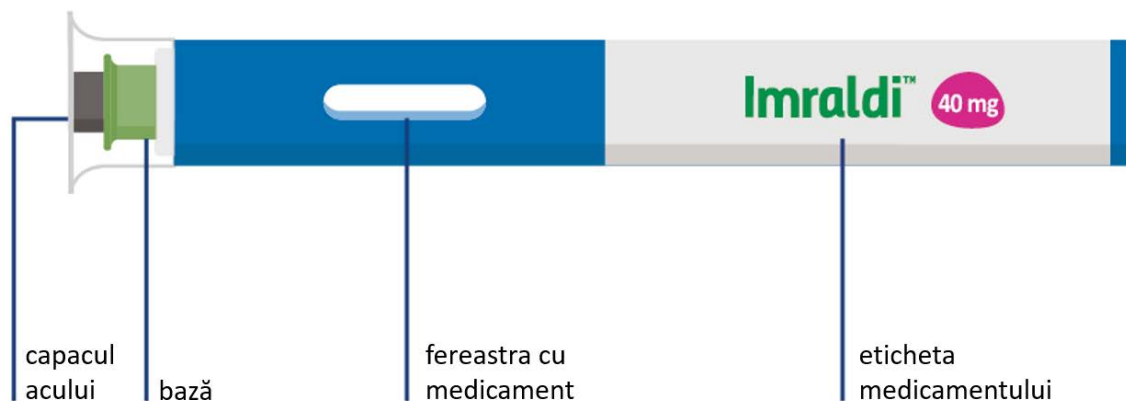
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Instrucțiuni de utilizare

Urmați cu atenție acest ghid cu instrucțiuni și veți deprinde curând obiceiul de a vă administra injecția în condiții de siguranță.

- Înainte de a vă face injecția, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale, ca să vă arate cum să utilizați stiloul injector (pen) preumplut.
Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să se asigure că știți să folosiți corect stiloul injector (pen).

Stiloul injector (pen) preumplut cu doză unică



Stiloul injector (pen) preumplut nu este prevăzut cu buton

Acul este ascuns dedesubtul bazei de culoare verde. Atunci când apăsați ferm stiloul injector (pen) preumplut pe piele, injectarea începe în mod automat.

Întreținerea stiloului injector (pen) preumplut

Păstrarea stiloului injector (pen)

- Păstrați stiloul injector (pen) în frigider, dar nu îl congelați.
- Păstrați stiloul injector (pen) în ambalajul acestuia și ferit de lumină.
- Nu lăsați stiloul injector (pen) la vederea și la îndemâna copiilor.

Eliminarea stiloului injector (pen)

- Utilizați fiecare stilou injector (pen) doar o singură dată. Nu refolosiți niciodată un stilou injector (pen).
- Aruncați stiloul injector (pen) folosit într-un recipient special, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Atenționări

- Dacă ați scăpat stiloul injector (pen) pe jos cu capacul PUS pe ac, îl puteți folosi.
Dacă ați scăpat stiloul injector (pen) pe jos cu capacul SCOS de pe ac, nu îl folosiți. Acul poate fi murdar sau deteriorat.
- Nu folosiți un stilou injector (pen) deteriorat.

Îngrijirea locului administrării injecției

- Pentru administrarea injecției, alegeți o zonă a corpului acoperită cu țesut gras: zonele cu țesut gras, de exemplu abdomenul, sunt în general cele mai bune locuri pentru injectare. Zonele cu țesut gras sunt potrivite pentru introducerea corectă a acului.
- Schimbați de fiecare dată locul injectării:
Când alegeți un loc pentru injecție, este de preferat o zonă care nu a fost recent folosită, pentru a evita durerile sau învinețirea la nivelul acesteia.

Injecția cu stiloul injector (pen) preumplut

1. Pregătiți materialele necesare



Așezați stiloul injector (pen) preumplut și tampoanele cu alcool pe o suprafață curată și uscată.

- Nu uitați să vă spălați pe mâini!
- Nu scoateți deodată capacul acului!

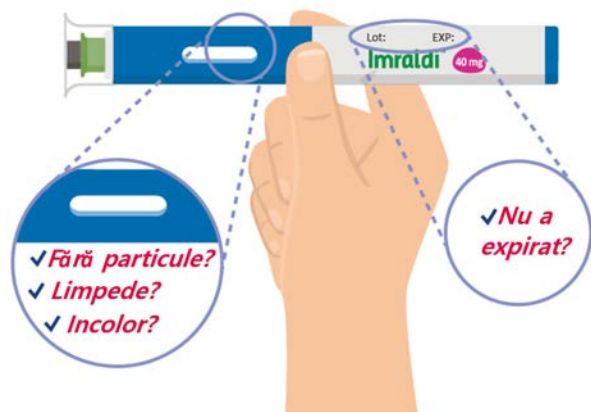
2. Așteptați 15-30 minute



Așteptați 15-30 minute până când stiloul injector (pen) preumplut ajunge la temperatura camerei, ceea ce va ajuta la reducerea durerii în timpul injecției.

- Nu scoateți deodată capacul acului!

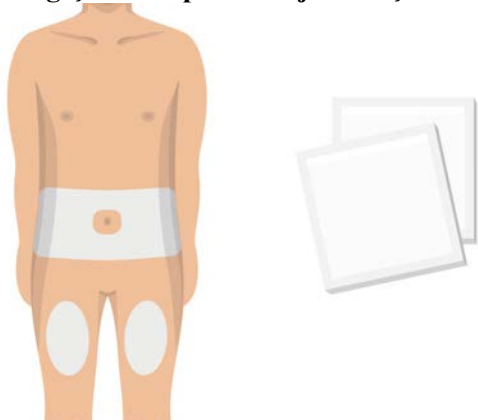
3. Inspectați medicamentul și controlați data de expirare



Asigurați-vă întotdeauna că medicamentul este limpede, fără particule și că nu a expirat. Dacă medicamentul dumneavoastră nu este limpede, fără particule sau dacă a expirat, nu îl folosiți. S-ar putea să observați 1 sau mai multe bule, dar acest lucru nu constituie o problemă. Nu este nevoie să o scoateți.

- Nu scoateți deocamdată capacul acului!

4. Alegeți un loc pentru injectare și curățați pielea

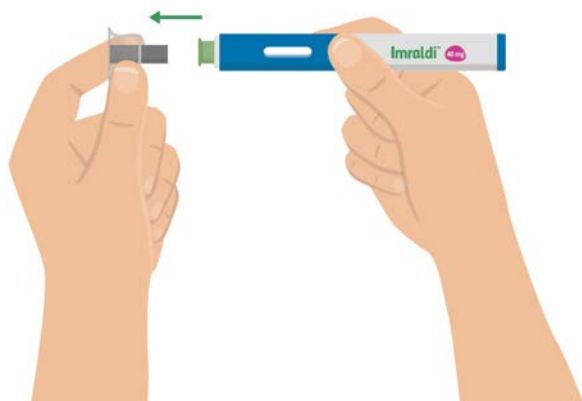


Alegeți un loc pentru injectare pe corp. Zonele cele mai potrivite sunt abdomenul (cu excepția zonei din jurul ombilicului/buricului) sau coapsele.

Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool. Nu mai atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.

- Evitați zonele cu piele dureroasă, învinețită, cicatrizată, solzoasă sau cu pete roșii.

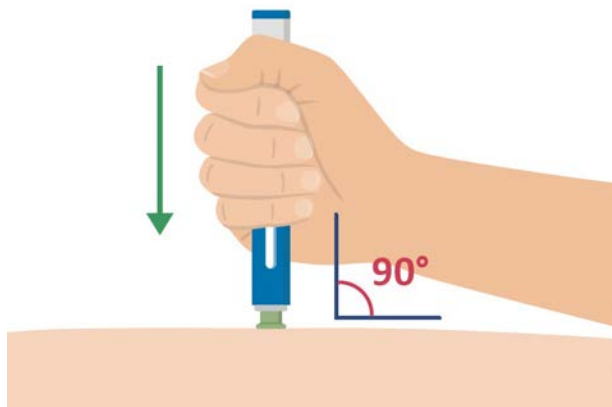
5. Scoateți capacul transparent al acului



Scoateți cu grijă capacul transparent al acului, prevăzut cu un centru metalic, din stiloul injector (pen). Este normal să observați câteva picături de lichid ieșind din ac.

Dacă scoateți capacul acului înainte de a fi gata de injectare, **nu mai puneți capacul la loc pe ac**. Acest lucru ar putea îndoi sau deteriora acul. Ați putea să vă înțepați accidental sau să risipiți medicamentul.

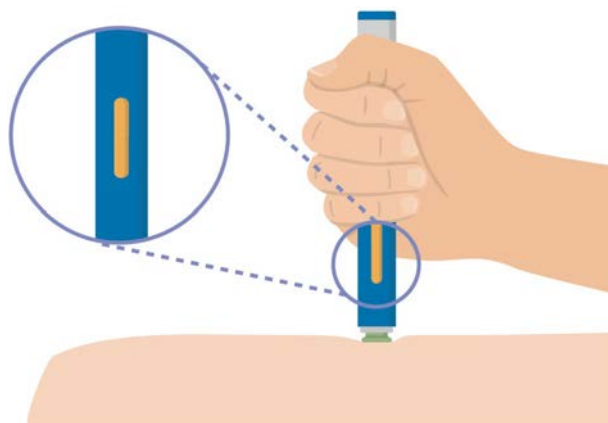
6. Poziționați baza de culoare verde, apăsați și mențineți apăsat



Poziționați vertical baza de culoare verde (la 90 grade) pe piele și împingeți ferm în jos întregul stilou injector (pen) preumplut, pentru a începe injectarea.

- Când apăsați în jos începe injectarea. Este posibil să auziți primul clic.

7. Continuați să mențineți apăsat



Țineți ferm stiloul injector (pen) pe piele până când indicatorul de culoare galbenă umple fereastra cu medicamentul și se oprește.

- După câteva secunde este posibil să auziți al doilea clic.

8. Confirmați terminarea injectării și aruncați-l

Ați primit doza dacă...

✓ *Întreaga fereastră este de culoare galbenă*

✓ *Nu s-a scurs
medicament în afară
(o picătură este
acceptabil)*



După ce v-ați injectat Imraldi, confirmați că fereastra cu medicament este în întregime de culoare galbenă.

Aruncați imediat stiloul injector (pen) folosit într-un recipient special, după cum v-au arătat medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.

- Nu sunteți sigur dacă v-ați administrat doza? Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.