

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hulio 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută cu doză unică de 0,4 ml conține adalimumab 20 mg.

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

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține sorbitol (E420) 19,1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție transparentă sau ușor opalescentă, incoloră sau galben-maronie pală.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Hulio în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, la pacienți cu vârsta începând de la 2 ani, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Hulio 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 pacienți cu vârsta sub 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Hulio este indicat în tratamentul artritei 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

Hulio 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.

Boală Crohn la copii și adolescenți

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

Uveită la copii și adolescenți

Hulio este indicat pentru tratamentul uveitei anterioare neinfecțioase cronice la copii și adolescenți cu vârsta începând 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 Hulio trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Hulio. Înainte de inițierea tratamentului cu Hulio, medicii oftalmologi sunt sfătuiți să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experiență în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienții tratați cu Hulio trebuie să primească cardul de reamintire pentru pacient.

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

În timpul tratamentului cu Hulio, alte tratamente administrate concomitent (de exemplu, corticosteroizi și/sau medicamente imunomodulatoare) trebuie optimizate.

Doze

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la vârsta de 2 ani

Doza de Hulio recomandată pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 1). Hulio se administrează o dată la două săptămâni prin injecții subcutanată.

Tabelul 1. Doza de Hulio pentru 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 timpul acestei perioade.

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

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

Artrită asociată entezitei

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

Tabelul 2. Doza de Hulio pentru 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

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

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

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de Hulio recomandată la pacienții cu psoriazis în plăci cu vârsta între 4 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 3). Hulio se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 3. Doza de Hulio pentru pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

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

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

Boala Crohn la copii și adolescenți

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

Tabelul 4. Doza de Hulio pentru pacienți copii și adolescenți 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 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.

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

Uveită la copii și adolescenți

Doza de Hulio recomandată la pacienții copii și adolescenți cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 5). Hulio se administrează prin injecție subcutanată.

La copii și adolescenți cu uveită, nu există experiență în tratamentul cu Hulio fără tratament asociat cu metotrexat.

Tabelul 5. Doza de Hulio pentru pacienți copii și adolescenți 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 Hulio, o doză de încărcare de 40 mg la pacienți cu greutatea < 30 kg sau de 80 mg la pacienți 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 Hulio la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea adalimumabului 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).

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

Insuficiență renală și/sau hepatică

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

Mod de administrare

Hulio se administrează prin injecție subcutanată. Instrucțiunile complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Hulio este disponibil și cu alte concentrații și sub alte forme de prezentare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați 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 adalimumab. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Hulio 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 Hulio, trebuie luate în considerare riscul și beneficiile tratamentului în cazul pacienților care au fost expuși la tuberculoză și a 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 adalimumab trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Hulio 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 adalimumab 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 cărora li se administrează 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 cărora li se administrează adalimumab. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (ca de exemplu forma diseminată).

Înainte de inițierea tratamentului cu Hulio, 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 și rezultatele acestor teste să fie înregistrate pe cardul de reamintire pentru pacient. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament, 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 Hulio 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 Hulio 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 Hulio 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 Hulio 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 Hulio. 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 adalimumab, pacienții trebuie testați din punct de vedere al prezenței infecției cu 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 Hulio trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării VHB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Hulio trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficient antiviral cu tratament de susținere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF (factor de necroză tumorală), printre care și adalimumab, 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 adalimumab 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 Hulio. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienții cu uveită intermediară neinfecțioasă, înainte de începerea tratamentului și, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Hulio, trebuie efectuată o 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 Hulio 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-a 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 punerea 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 hepatosplenice cu celule T apărute în timpul tratamentului cu adalimumab s-au întâlnit la pacienții tineri cărora li se administra 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 adalimumab. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Hulio (vezi pct. 4.8).

Nu au fost desfășurate 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 Hulio și în timpul tratamentului, 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 non-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 al displaziei sau al 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 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 adalimumab 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 Hulio trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 de 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 pediatrici, 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. Adalimumabul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Adalimumabul este contraindicat în cazul insuficienței cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Hulio trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Hulio 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 Hulio dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Hulio și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea concomitentă de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit concomitent 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 concomitente 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 de adalimumab cu alte MARMB-uri (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 adalimumab, 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 sorbitol (E420). Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să ia/să i se administreze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doza 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, cât și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumab a fost administrat împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea adalimumabului în monoterapie. Administrarea de adalimumab fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului (vezi pct. 5.1).

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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 Hulio.

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. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% ÎI 0,31-4,16). 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 cancer. 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 adalimumabului (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.

Adalimumabul 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 în 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 adalimumabului 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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumabul fost studiat la 9506 pacienți în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate și deschise o perioadă de până la 60 de 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 6089 de pacienți care au primit adalimumab și 3801 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), reacțiile la locul de injecție (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee și durere musculoscheletică.

S-au raportat reacții adverse grave la adalimumab. Antagoniștii TNF, cum este adalimumab, afectează sistemul imunitar și utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecțiilor și a cancerului. S-au raportat, de asemenea, la adalimumab, infecții letale și amenințătoare de viață (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TB), reactivarea hepatitei B (VHB) și variate malignități (inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHST)).

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 și adolescenți au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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 6: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$) 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 asterix (*) dacă se găsesc informații suplimentare și la punctele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 6 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)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	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 coccidioomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹⁾
Tumori maligne, benigne și nespecificate (inclusiv 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⁾
	Cu frecvență 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
	Rare	Pancitopenie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic ¹⁾ , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială tranzitorie, 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⁾ , boală pulmonară 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⁾

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creșterea enzimelor hepatice serice
	Mai puțin frecvente	Colecistită și colecistiază, steatoză hepatică, creșterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B ¹⁾ , hepatită autoimună ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică ¹⁾
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) ¹⁾ , urticarie, vânătași (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie ¹⁾ , prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf ¹⁾ sindrom Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , vasculită cutanată ¹⁾ reacția 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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
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
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedură	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informații suplimentare se găsesc și la punctele 4.3, 4.4 și 4.8.

** inclusiv studii deschise extinse

¹⁾ inclusiv datele din raportările spontane

Uveită

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

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

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 de 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 de 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 de pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți pediatrici cu uveită, la 60 de pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 58,4 ani-pacienți nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile inițiale la adulți cu durata de cel puțin 12 săptămâni 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, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip non-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 de ani-pacienți dintre 5291 de pacienți tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%), versus o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 de ani-pacienți dintre 3444 de pacienți din grupul control (durata medie de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și de 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip non-melanom a fost de 8,8 (6,0-13,0) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%) și de 3,2 (1,3-7,6) per 1000 de 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 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%) și 0,6 (0,1-4,5) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de încredere 95%) a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1-4,5) per 1000 de 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 medie de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 de pacienți și peste 26439 de ani-pacienți de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 de ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip non-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 de ani-pacienți și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 de 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 de ani tratament-pacienți. Rata raportată pentru cancerul cutanat de tip non-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 de 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 la care s-a administrat 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, efectuate la pacienți cu poliartrita reumatoidă și cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 104 săptămâni, creșterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 3,7% dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,6% dintre pacienții din grupul de 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 ≥ 3 x 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 ≥ 3 x 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, efectuate la pacienți cu boală Crohn și colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 52 de săptămâni, creșterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 0,9% dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,9% dintre pacienții din grupul de 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 de săptămâni, s-a observat creșterea ALT ≥ 3 x LSN 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 de săptămâni, creșterea ALT ≥ 3 x 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 ≥ 3 x 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 80 mg în săptămâna 0 urmate de 40 mg o dată la două săptămâni începând cu săptămâna 1), la pacienți adulți cu uveită timp de până la 80 de săptămâni cu o expunere de 166,5 zile la pacienții tratați cu adalimumab și respectiv de 105,0 zile la pacienții din grupul control, creșterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 2,4% dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 2,4% dintre pacienții din grupul control.

În studiile clinice cu privire la toate indicațiile, pacienții cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici și, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii și s-au remis pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții care au utilizat adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficiență hepatică, precum și afecțiuni hepatice mai puțin severe, care pot preceda insuficiența hepatică, cum este 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)
Cod ATC: L04AB04

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

Mecanism de acțiune

Adalimumabul 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, adalimumabul 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 plasmatice (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.

S-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu adalimumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă și hidradenită supurativă. 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

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)

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 (AJIp I și II).

AJIp I

Au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării adalimumabului într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 de 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 doză nemodificată de medicamente antiinflamatoare 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 doză maximă de 40 mg, la două săptămâni, timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă, doză minimă, mediană și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 7.

Tabelul 7 Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doză de adalimumab primită în timpul fazei OL LI

Grup de vârstă	Număr de pacienți la faza inițială n (%)	Doza minimă, mediană și maximă
4 până la 7 ani	31 (18,1)	10, 20 și 25 mg
8 până la 12 ani	71 (41,5)	20, 25 și 40 mg
13 până la 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 doză 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 $\geq 30\%$ 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 de săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienții au îndeplinit condițiile să fie înrolați în faza deschisă prelungită.

Tabelul 8 Răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI

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

^aRăspuns 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 fost tratați o perioadă 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 adalimumabului 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).

AIJp II

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 de 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 maximum 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecție subcutanată timp de cel puțin 24 de săptămâni. În timpul studiului majoritatea pacienților a utilizat concomitent metotrexat, s-a raportat că puțini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În săptămâna 12 și săptămâna 24, răspunsul PedACR30 a fost de 93,5% și respectiv de 90%, utilizând datele observate. Procentul pacienților cu PedACR50/70/90 în săptămâna 12 și săptămâna 24 a fost de 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 de săptămâni sau mai mult.

Artrită asociată entezitei

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 de pacienți copii și adolescenți (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 maximum 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 maximum 40 mg o dată la două săptămâni timp de încă 192 de 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 de 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.

Adulți cu poliartrită reumatoidă

Administrarea adalimumabului a fost evaluată la peste 3000 de pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea și siguranța adalimumabului 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 de luni.

În studiul PR I au fost evaluați 271 de 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 până la 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 până la 25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 de săptămâni.

În studiul PR II au fost evaluați 544 de 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 de săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis niciun 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 până la 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 de săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 de 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 de săptămâni, 457 de 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 de 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 de 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 de săptămâni.

În studiul PR V au fost evaluați 799 de 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 adalimumabului 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 de pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă în care s-a administrat adalimumab 40 mg la două săptămâni 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 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 de 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 9.

Tabelul 9 Răspuns 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	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 luni	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 luni	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 luni	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 luni	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

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

^b 40 mg adalimumab administrate din două în două săptămâni

^c MTX = metotrexat

**p <0,01, adalimumab față de placebo

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 de săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 de 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 la tratament cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni, 114 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 de pacienți (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 de pacienți (63,2%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 41 de pacienți (36%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 de pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 de pacienți (79%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 de pacienți (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 43 de 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 10).

Tabelul 10 Răspuns 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 de pacienți care au fost randomizați pentru adalimumab 40 mg la două săptămâni, 170 de pacienți au continuat tratamentul cu adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 de pacienți (90,6%) au avut răspuns ACR 20; 127 de 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 la adalimumab în monoterapie sau la tratament asociat adalimumab /metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 de 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 11).

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 de 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 11 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 încredere 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 încredere 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 12).

Tabelul 12 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 încredere)	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 în săptămâna 52 în studiul 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 III în 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 de 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 copii și adolescenți

Eficacitatea adalimumabului a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat la 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 Indicele de severitate și extindere a psoriazisului (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 13: Rezultatele de eficacitate 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 de săptămâni și au fost monitorizați pentru pierderea controlului asupra bolii (de exemplu 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 de săptămâni fără noi semnale privind siguranța.

Psoriazis în plăci la adulți

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost studiate la pacienți adulți cu psoriazis în plăci cronic ($\geq 10\%$ interesare BSA și PASI ≥ 12 sau ≥ 10) care au fost eligibili pentru tratamentul sistemic sau fototerapie în studii randomizate, dublu-orb. 73% dintre pacienții înrolați în studiile I și II pentru psoriazis au primit anterior tratament sistemic sau fototerapie. Într-un studiu randomizat dublu orb (studiul psoriazis III) au fost studiate de asemenea siguranța și eficacitatea adalimumabului la pacienții adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever cu psoriazis concomitent al mâinii și/sau al piciorului care erau eligibili pentru tratament sistemic.

Studiul I pentru psoriazis (REVEAL) a evaluat 1212 pacienți în cursul a trei perioade de tratament. În perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 80 mg urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând la o săptămână de la doza inițială. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au obținut cel puțin un răspuns PASI 75 (îmbunătățire a scorului PASI de cel puțin 75% comparativ cu momentul inițial), au intrat în perioada B și au primit deschis 40 mg adalimumab o dată la două săptămâni. Pacienții care au menținut răspunsul \geq PASI 75 la săptămâna 33 și au fost inițial randomizați la tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizați în perioada C pentru a primi 40 mg adalimumab o dată la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. În cadrul tuturor grupurilor de tratament, media scorului PASI la momentul inițial a fost 18,9 și PGA la momentul inițial a variat de la „moderat” (53% dintre subiecții incluși) la „sever” (41%) la „foarte sever” (6%).

Studiul II pentru psoriazis (CHAMPION) a comparat eficacitatea și siguranța adalimumabului față de metotrexat (MTX) și placebo la 271 de pacienți. Pacienții au primit placebo, o doză inițială de MTX de 7,5 mg urmată de creșteri ale dozelor până în săptămâna 12, cu o doză maximă de 25 mg, sau o doză inițială de 80 mg adalimumab urmată de 40 mg o dată la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) pentru 16 săptămâni. Nu există date disponibile care să compare adalimumab și MTX pentru mai mult de 16 săptămâni de tratament. Pacienții care au primit MTX și au obținut un răspuns \geq PASI 50 în săptămâna 8 și/sau 12 nu au primit creșteri suplimentare ale dozei. În cadrul tuturor grupurilor de tratament, media scorului PASI la momentul inițial a fost 19,7 și scorul PGA la momentul inițial a variat de la „ușor” (<1%) la „moderat” (48%) la „sever” (46%) la „foarte sever” (6%).

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

În studiile I și II pentru psoriazis, un obiectiv primar a fost procentul de pacienți care au obținut răspuns PASI 75 de la momentul inițial la săptămâna 16 (vezi Tabelele 14 și 15).

Tabelul 14: Studiul I pentru psoriazis (REVEAL) - rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni N=814 n (%)
\geqPASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: normal/minim	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procentul de pacienți ce au obținut răspuns PASI75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie		
^b p<0,001, adalimumab vs. placebo		

Tabelul 15: Studiul II pentru psoriazis (CHAMPION) - rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg o dată 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/minim	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 adalimumab vs. placebo ^b p<0,001 adalimumab vs. metotrexat ^c p<0,01 adalimumab vs. placebo ^d p<0,05 adalimumab vs. metotrexat			

În studiul I pentru psoriazis, 28% dintre pacienții care au avut răspuns PASI 75 și care au fost re-randomizați la placebo în săptămâna 33 comparativ cu 5% care au continuat tratamentul cu adalimumab, p<0,001, au experimentat „pierderea răspunsului adecvat” (scorul PASI după săptămâna 33 și în sau înainte de săptămâna 52 care a dus la un răspuns < PASI 50 raportat la momentul inițial, cu o creștere de minim 6 puncte a scorului PASI raportat la Săptămâna 33). Dintre pacienții care au pierdut răspunsul adecvat după re-randomizare la placebo, după care au fost înrolați apoi în studiul de extensie, deschis, 38% (25/66) și 55% (36/66) au obținut din nou răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de la reluarea tratamentului.

Un total de 233 de pacienți care au avut răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și săptămâna 33 au primit tratament continuu cu adalimumab pentru 52 de săptămâni în studiul I pentru psoriazis și au continuat tratamentul cu adalimumab în studiul de extensie, deschis. Ratele de răspuns PASI 75 și PGA normal sau minim la acești pacienți au fost de 74,7% și respectiv, 59,0%, după încă 108 săptămâni de tratament deschis (un total de 160 de săptămâni). Într-o analiză în care toți pacienții care au abandonat studiul din cauza reacțiilor adverse sau lipsei de eficacitate, sau a fost necesară creșterea dozei, au fost considerați non-responsivi, ratele de răspuns PASI 75 și PGA normal sau minim la acești pacienți au fost de 69,6% și respectiv, 55,7%, după încă 108 săptămâni de tratament deschis (un total de 160 de săptămâni).

Un total de 347 de pacienți responsivi stabili au participat la o evaluare privind întreruperea tratamentului și reluarea tratamentului în cadrul unui studiu de extensie, deschis. Pe parcursul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele de psoriazis au revenit în timp, cu un timp median de recidivă (declinul PGA la „moderat” sau mai rău) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu au experimentat recidivă în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. Un total de 76,5% (218/285) dintre pacienții care au intrat în perioada de reluare a tratamentului au avut răspuns PGA „normal” sau „minim” după 16 săptămâni de reluare a tratamentului, indiferent dacă au recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului (69,1% [123/178] și 88,8% [95/107] pentru pacienții care au recidivat și respectiv, nu au recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). În timpul reluării tratamentului s-a observat un profil de siguranță similar cu cel de dinainte de întrerupere.

Au fost demonstrate îmbunătățiri semnificative ale DLQI (Index Dermatologic de Calitate a Vieții) în săptămâna 16 față de momentul inițial comparativ cu placebo (Studiile I și II) și MTX (Studiul II). În Studiul I, îmbunătățiri în scorurile medii ale componentelor fizice și mentale din SF-36 au fost de asemenea semnificative comparativ cu placebo.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru pacienții la care s-a crescut doza de la 40 mg o dată la două săptămâni la 40 mg săptămânal din cauza unui răspuns PASI sub 50%, 26,4% (93/349) și 37,8 (132/349) dintre pacienți au obținut răspuns PASI 75 în săptămâna 12 și, respectiv, 24.

În studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumabului față de placebo la 72 de 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 adalimumabului 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 de săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 de 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 16). Adalimumabul a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA \geq 10% (60% dintre pacienți) și BSA < 10% și \geq 5% (40% dintre pacienți)).

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

Obiectiv final	Săptămâna 16 Controlat cu placebo		Săptămâna 26 Controlat cu 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
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire \geq 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).

Boală Crohn la copii și adolescenți

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 \geq 40 kg) la 192 de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn moderată până la severă (BC), definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor > 30. Trebuie ca pacienții să nu fi răspuns la tratamentul convențional (inclusiv un corticosteroid și/sau un imunomodulator) pentru BC. Pacienții trebuie să fi pierdut anterior răspunsul 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 \geq 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 timp respectiv pentru a stabili doza redusă sau doza standard de întreținere cum sunt prezentate în Tabelul 17.

Tabelul 17: 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 18. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 19.

Tabelul 18: Studiu 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 comparația Doza standard *versus* Doza redusă.

Tabelul 19: Studiu BC la copii și adolescenți - 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 comparația Doza standard *versus* Doza redusă.

² Tratamentul cu medicamente imunosupresante trebuie întrerupt în sau după săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului dacă pacientul a întrunit criteriile 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 Masa 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 50 de pacienți rămași în studiu au continuat să fie în remisie clinică și 92,0% (46/50) din pacienți au continuat să aibă un răspuns clinic conform IABC.

Boală Crohn la adulți

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate la peste 1500 de pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate al 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, BC I (CLASSIC I) și BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizați 299 de 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 de 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 studiu 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 de 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 de 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. Tratamentul cu corticosteroizi a fost permis după săptămâna 8.

Inducerea remisiunii și ratele răspunsului din studiile BC I și BC II sunt prezentate în Tabelul 20.

Tabelul 20: Inducerea remisiei Clinice și răspuns (procentul pacienților)

	Studiul BC I: pacienți care nu au primit infliximab			Studiul BC II: pacienți care au primit anterior infliximab	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40mg N=75	Adalimumab 160/80mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80mg N=159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12%	24%	36%*	7%	21%*
Răspuns clinic (RC-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 evenimente 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 21. 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 determinate de boală și a numărului de intervenții chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 21: 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 (RC-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 (RC-100)	17%	41%*	48%*
Pacienți cu remisie fără steroizi timp de ≥ 90 zile ^a	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 pe parcursul a 12 săptămâni. 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 de pacienți din studiul BC I și 272 din 777 de 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 de pacienți au continuat să fie în remisie clinică. La 102 și respectiv 233 de pacienți s-a menținut răspunsul clinic (RC-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 săptămânile 26 și 56 la pacienții din grupul cu adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Uveită la copii și adolescenți

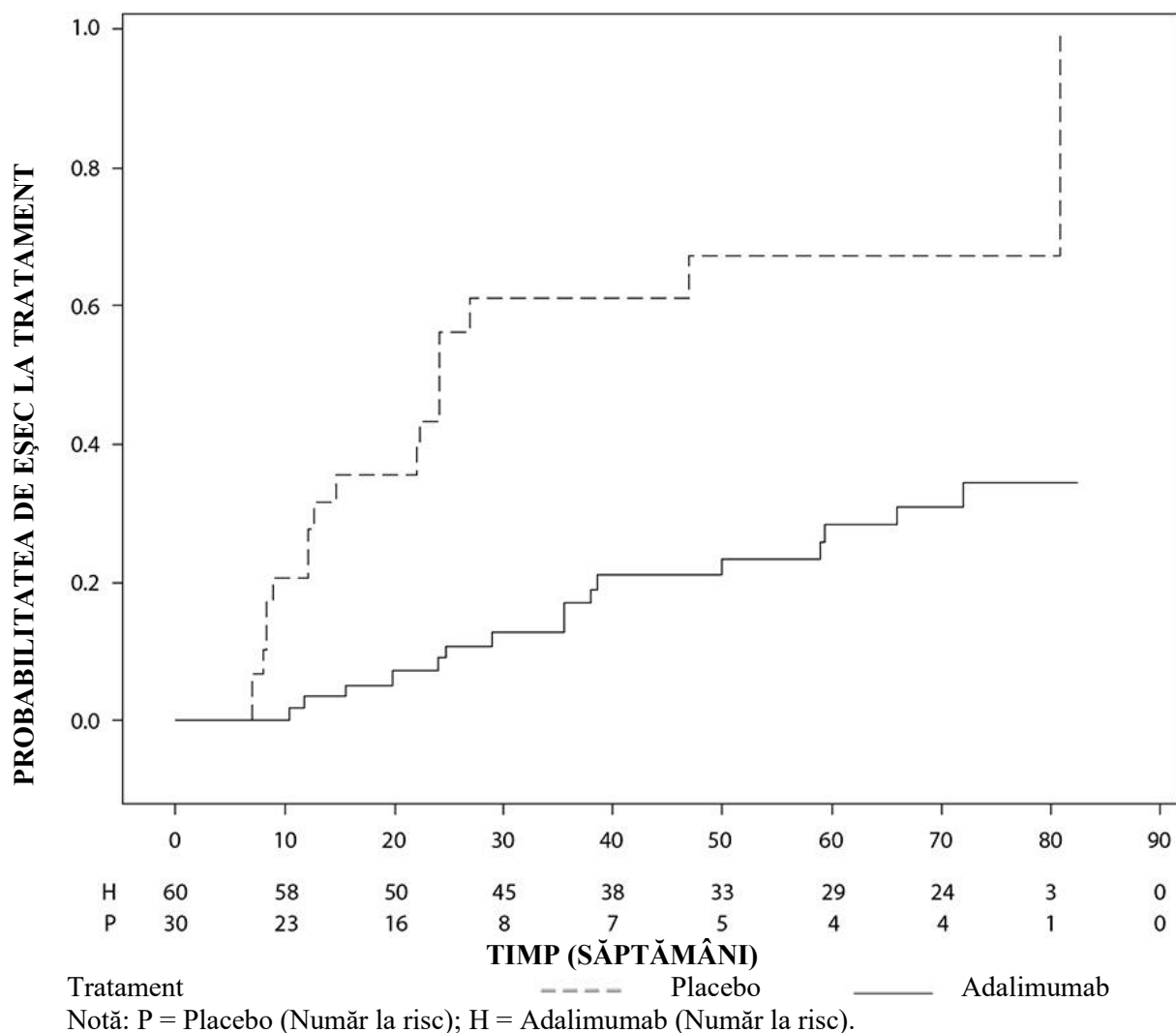
Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 de pacienți copii cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI activă asociată cu uveită anterioară neinfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni.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

Adalimumabul a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 1, $p < 0,0001$ 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. Adalimumabul a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (SR = 0,25 [ÎI 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier rezumând timpul până la eșecul la tratament în studiul privind uveita la copii și adolescenți



Uveită la adulți

În două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea adalimumabului la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, neinfectioasă, 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 de 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 a 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 22). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi fig. 2).

Tabelul 22 : 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)	SR^a	IC 95% pentru SR^a	Valoare <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

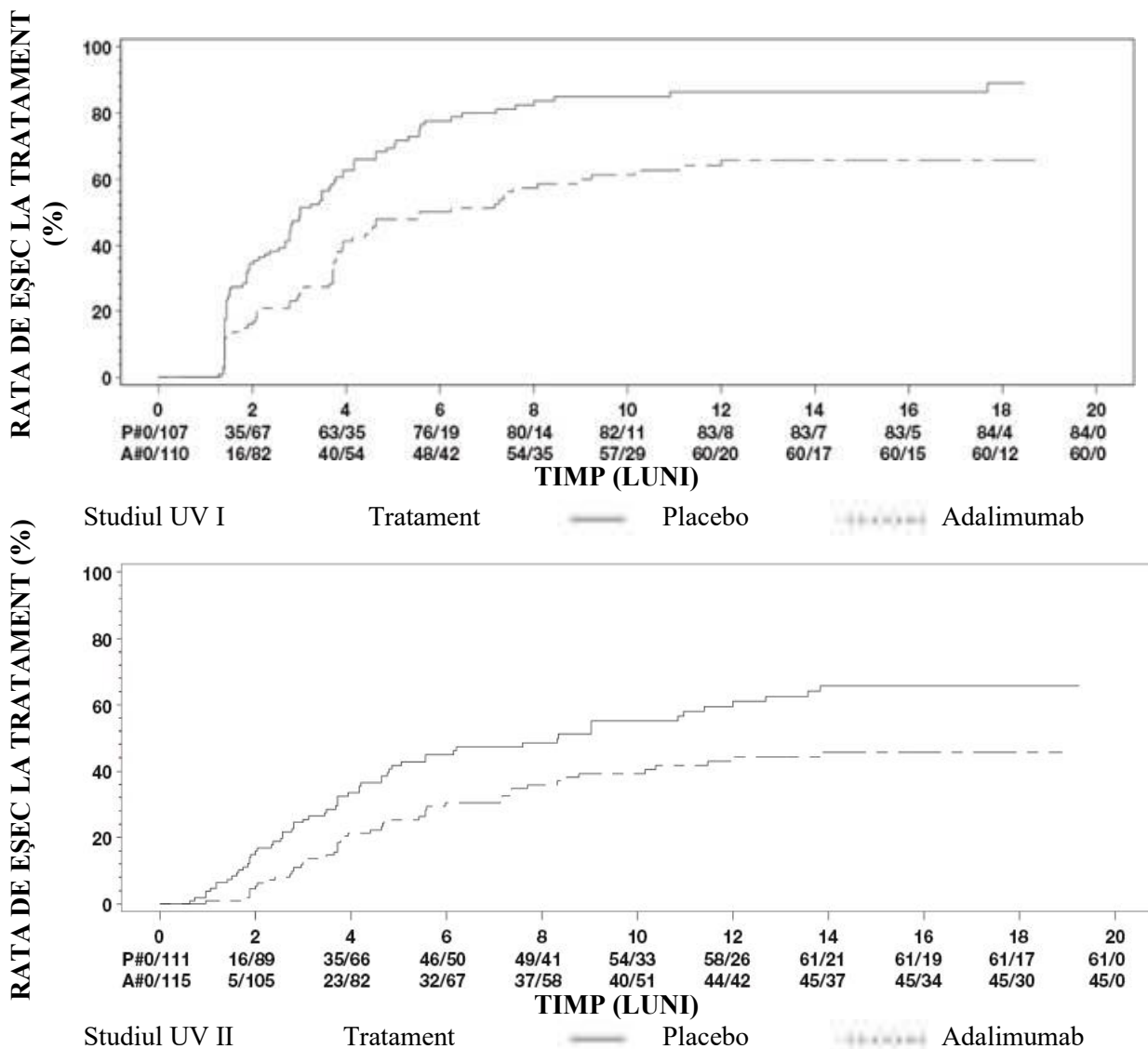
Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (Studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (Studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

^a SR pentru adalimumab comparativ cu placebo al scăderii proporționale a riscului având ca factor tratamentul

^b Valoare *p* din testul de tip log rank.

^c NE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate din subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier rezumând timpul până la eșec la tratament în săptămâna 6 sau după (Studiul UV A) 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 adalimumabului 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 adalimumabului.

Din cei 424 de subiecți incluși în extensia ne-controlată pe termen lung a studiilor UV I și UV II, 60 de subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale asupra cataractei sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74%) de pacienți evaluabili au atins 78 de 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, gradul celulelor CA $\leq 0,5 +$, gradul HV $\leq 0,5 +$) 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, BCVA a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorarea < 5 litere) la 88,6% din ochi. 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, între pacienții care au întrerupt studiul, 18% au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor 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

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.

La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de 4 ani până la 17 ani, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 15,8% (27/171) dintre pacienții tratați cu adalimumab. În cazul pacienților cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidența a fost de 25,6% (22/86), față de 5,9% (5/85) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului. La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de 2 ani până la < 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea <15 kg, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 7% (1/15) dintre pacienți și un pacient a primit concomitent metotrexat.

La pacienții cu artrită asociată entezitei, anticorpi anti-adalimumab au fost identificați la 10,9% (5/46) dintre pacienții care au utilizat tratament cu adalimumab. În cazul pacienților cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidența a fost de 13,6% (3/22), față de 8,3% (2/24) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

Pacienții din studiile I, II și III privind poliartrita reumatoidă au fost testați repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 și luna 12, în vederea depistării apariției anticorpilor anti-adalimumab. În studiile pivot, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 5,5% (58/1053) dintre pacienții tratați cu adalimumab, față de 0,5% (2/370) cărora li se administra placebo. În cazul pacienților cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidența a fost de 12,4%, față de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții copii și adolescenți cu psoriazis, anticorpi anti-adalimumab au fost identificați la 5/38 de subiecți (13%) cărora li s-a administrat 0,8 mg/kg adalimumab în monoterapie.

La pacienții adulți cu psoriazis, anticorpi anti-adalimumab au fost identificați la 77/920 de subiecți (8,4%) cărora li s-a administrat adalimumab în monoterapie.

La pacienții adulți cu placarde psoriazice care au urmat tratament de lungă durată cu adalimumab administrat în monoterapie și care au participat la studiul privind întreruperea și reluarea tratamentului, incidența anticorpilor anti-adalimumab după reluarea tratamentului (11 din 482 de subiecți, 2,3%) a fost similară cu incidența anticorpilor observată înainte de întreruperea tratamentului (11 din 590 de subiecți, 1,9%).

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn activă, forma moderată până la severă, incidența apariției anticorpilor anti-adalimumab la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3,3%.

La pacienții cu boală Crohn, s-au identificat anticorpi anti-adalimumab la 7/269 de subiecți (2,6%).

La pacienții adulți cu uveită neinfecțioasă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 4,8% (12/249) dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab.

Deoarece analiza imunogenității este specifică medicamentului, comparația ratelor apariției anticorpilor cu cele pentru celelalte medicamente nu este relevantă.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de a depune rezultatele studiilor cu adalimumab în unul sau mai multe subgrupuri ale populației pediatrice cu colită ulcerativă, vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a 24 mg/m² (până la doza maximă de 40 mg) la două săptămâni la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) forma poliarticulară 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 și 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 ± 6,1 μg/ml (101% VC) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat și de 7,9 ± 5,6 μg/ml (71,2% VC) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m² (până la 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 subcutanată a 0,8 mg/kg (până la 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).

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 ± 6,6 μg/ml pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și 10,6 ± 6,1 μg/ml pentru pacienții cu greutatea <40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienții care au menținut tratamentul randomizat, media (± DS) concentrațiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost 9,5 ± 5,6 μg/ml pentru grupul cu doză standard și 3,5 ± 2,2 μg/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, media (± DS) concentrațiilor serice ale adalimumabului în săptămâna 52 au fost 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, săptămânal) și de 6,7 ± 3,5 μg/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 adalimumabului care determină jumătate din probabilitatea maximă din răspuns ACR 50 pediatric (EC50) a fost de 3 μg/ml (ÎI 95%: 1- 6 μg/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 μg/ml (ÎI 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 adalimumabului a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumabului 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.

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 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 minime la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 μg/ml.

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacocinetică/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).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 de pacienți 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, sex și vârstă au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumabului. 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 din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate și de genotoxicitate, nu au evidențiat nici un risc special la om.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomologous cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale feților datorate administrării adalimumabului. 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. PROPRIETĂTI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glutamat monosodic
Sorbitol (E420)
Metionină
Polisorbat 80
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, 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 în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

O singură seringă preumplută Hulio se poate păstra la temperaturi de până la maxim 25°C o perioadă de până la 14 zile. Seringa preumplută trebuie protejată de lumină și aruncată dacă nu se utilizează în perioada de 14 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Hulio 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută de unică folosință cu apărătoare automată pentru ac. Seringa este realizată din plastic polimeric ciclo-olefinic și are dop (din cauciuc clorobutlic) și ac (din oțel inoxidabil) cu capac de ac (din amestec de polimeri butil/dienă și polipropilenă).

Mărimi de ambalaj:

- 1 seringă preumplută (cu 2 tamponi cu alcool)
- 2 seringi preumplute (cu 2 tamponi cu alcool)

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

6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint Priest
Franța

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1319/009
EU/1/18/1319/010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hulio 40 mg/0,8 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sorbitol (E420) 38,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție transparentă sau ușor opalescentă, incoloră sau galben-maronie pală.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară

Hulio în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice 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. Hulio 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

Hulio este indicat în tratamentul artritei asociată 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).

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Hulio 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.

Boala Crohn la copii și adolescenți

Hulio 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 corticosteroidiene și/sau imunosupresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Hidradenită supurativă la adolescenți

Hulio este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă la pacienții 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).

Uveită la copii și adolescenți

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

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

În timpul tratamentului cu Hulio, terapiile concomitente (de exemplu medicamentele corticosteroidiene și/sau imunomodulatoare) trebuie optimizate.

Doze

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la 2 ani

Doza de Hulio recomandată pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 2 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 1). Hulio se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 1: Doza de Hulio pentru pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară

Greutate pacient	Doza
10 kg – <30 kg	20 mg o dată la două săptămâni
≥30 kg	40 mg o dată 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.

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

Artrită asociată entezitei

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

Tabelul 2: Doza de Hulio pentru pacienți cu artrită asociată entezitei

Greutate pacient	Doza
15 kg – <30 kg	20 mg o dată la două săptămâni
≥30 kg	40 mg o dată la două săptămâni

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta mai mică de 6 ani. Hulio poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

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

Tabelul 3: Doza de Hulio pentru copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Greutate pacient	Doza
15 kg – <30 kg	Doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥30 kg	Doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg 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 Hulio, 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.

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

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

Nu s-au desfășurat studii clinice cu adalimumab la pacienții adolescenți cu HS.

Doza de adalimumab la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct. 5.2).

Doza de Hulio 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 Hulio 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 Hulio. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Hulio, 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 Hulio, 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.

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

Boala Crohn la copii și adolescenți

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

Tabelul 4: Doza de Hulo pentru copii și adolescenți cu boala Crohn

Greutate pacient	Doză de inițiere	Doză de întreținere 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 nevoie de un răspuns mai rapid la terapie și conștientizându-se că riscul de reacții adverse poate fi mai mare la utilizarea unei doze mai mari de inițiere, se poate utiliza următoarea doză:</p> <ul style="list-style-type: none"> 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 	20 mg o dată 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 nevoie de un răspuns mai rapid la terapie și conștientizându-se că riscul de reacții adverse poate fi mai mare la utilizarea unei doze mai mari de inițiere, se poate utiliza următoarea doză:</p> <ul style="list-style-type: none"> 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 	40 mg o dată 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.

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

Uveită la copii și adolescenți

Doza de Hulio recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 5). Hulio se administrează prin injecție subcutanată.

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

Tabelul 5: Doza de Hulio pentru copii și adolescenți cu uveită

Greutate pacient	Doza
<30 kg	20 mg o dată la două săptămâni în combinație cu metotrexat
≥30 kg	40 mg o dată la două săptămâni în combinație cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Hulio, 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 Hulio la copii cu vârsta <6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru copiii cu vârsta mai mică de 2 ani, utilizarea adalimumabului nu este relevantă pentru această indicație.

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

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

Insuficiență renală și/sau hepatică

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

Mod de administrare

Hulio se administrează prin injecție subcutanată. Instrucțiunile complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Pentru pacienți sunt disponibile, de asemenea, pen-uri de 40 mg și seringi preumplute de 40 mg pentru administrarea unei doze complete 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

Trasabilitatea

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 adalimumab. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Hulio 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 Hulio, trebuie luate în considerare riscul și beneficiile tratamentului în cazul pacienților care au fost expuși la tuberculoză și a 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 Hulio trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Hulio 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 adalimumab 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 primesc 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 primesc adalimumab. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (adică forma diseminată).

Înainte de inițierea tratamentului cu Hulio, 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 Hulio 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 Hulio 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 Hulio 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 Hulio 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 primesc 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 Hulio. 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.

Reactivare a 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 adalimumab, 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 adalimumab 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 VHB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Hulio 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 adalimumab 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 Hulio. 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 Hulio, 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 de adalimumab, au fost raportate reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de Hulio 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 adalimumab. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Hulio (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 Hulio, 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 non-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 Hulio 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 adalimumab trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 de 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 concurente, 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. Adalimumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Adalimumab este contraindicat în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Hulio trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele pre-existente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Hulio 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 Hulio dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Hulio și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea concomitentă de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit concomitent 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 concomitente 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 a 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 Hulio, 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 sorbitol (E420). Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să ia/să se administreze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doza 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 administrată împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea în monoterapie. Administrarea de adalimumab fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă de Hulio cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea concomitentă de MMBAR-uri biologice sau antagoniști TNF”).

Administrarea concomitentă de Hulio cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea concomitentă de MMBAR-uri biologice sau antagoniști TNF”).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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 Hulio.

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 cancer. 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.

Adalimumabul 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 este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccin 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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumabul a fost studiat la 9506 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, boala Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6089 pacienți care au primit adalimumab și 3801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentajul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu oarbe 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 (VHB) 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 și adolescenți au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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 6 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 (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 și la punctele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 6: 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, nazofaringită și pneumonie herpetică virală)
	Frecvente	Infecții sistemice (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții ale pielii și țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții orale (inclusiv herpes simplex, herpes oral și infecții dentare), infecții ale tractului reproductiv (inclusiv infecție micotică vulvovaginală), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții fungice, infecții articulare
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu complexul mycobacterium avium), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹⁾
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer de piele, exclusiv melanom (inclusiv carcinom bazocelular și carcinom cu celule scuamoase), neoplasm benign
	Mai puțin frecvente	Limfom **, neoplasm de organ solid (inclusiv cancer mamar, neoplasm pulmonar și neoplasm tiroidian), melanom **
	Rare	Leucemie ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T ¹⁾ , Carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin al pielii) ¹⁾ , Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergii sezoniere)
	Mai puțin frecvente	Sarcoidoză ¹⁾ , vaculită
	Rare	Anafilaxie ¹⁾
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Nivel crescut de lipide
	Frecvente	Hipopotasemie, nivel crescut de acid uric, nivel anormal de sodiu în sânge, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Modificare a dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parastezii (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie a rădăcinii nervoase
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral ¹⁾ , tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări demielinizante (de exemplu, nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹⁾
Tulburări oculare	Frecvente	Deficiență vizuală, conjunctivită, blefarită, umflare a ochilor
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate, acufene

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic ¹⁾ , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială tranzitorie, hematom
	Mai puțin frecvente	Anevrism aortic, ocluzie arterială vasculară, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Frecvente	Astm, dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	Embolie pulmonară ¹⁾ , boală pulmonară interstițială, boală pulmonară obstructivă cronică, pneumonită, revărsat pleural ¹⁾
	Rare	Fibroză pulmonară ¹⁾
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greață și vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastrointestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puțin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforație intestinală ¹⁾

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hepatobiliare *	Foarte frecvente	Niveluri ridicate de enzime hepatice
	Mai puțin frecvente	Colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, niveluri ridicate de bilirubină
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B ¹⁾ , hepatită autoimună ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică ¹⁾
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Agravare sau reactivare a psoriazisului (inclusiv psoriazis pustular palmoplantar) ¹⁾ , urticarie, echimoze (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie ¹⁾ , prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf ¹⁾ , sindrom Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , vasculită cutanată ¹⁾ reacția cutanată de tip lichenoid ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor de dermatomiozită ¹⁾
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculare și osoase
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin-fosfokinazei din sânge)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom similar lupusului ¹⁾
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală, hematurie
	Mai puțin frecvente	Nicturie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacții la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Durere toracică, edem, pirexie ¹⁾
	Mai puțin frecvente	Inflamație
Investigații diagnostice*	Frecvente	Tulburări de coagulare și sângerare (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială), test de anticorpi pozitiv (inclusiv anticorp de ADN dublu catenar), lactat dehidrogenază din sânge crescută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Tulburări ale vindecării rănilor

* informații suplimentare se găsesc la punctele 4.3, 4.4 și 4.8

** inclusiv studii deschise extinse

¹⁾ inclusiv date din raportări spontane

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 boala Crohn, nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 192 de 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. 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, boala 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 non-melanom în proporție (interval de încredere 95%) de 6,8 (4,4, 10,5) per 1000 ani-pacienți dintre 5291 pacienți tratați cu adalimumab *versus* o proporție de 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 ani-pacienți dintre 3444 pacienți din grupul control (durata mede de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția (interval de încredere 95%) de cancer cutanat de tip non-melanom a fost de 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab 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 (interval de încredere 95%) de 2,7 (1,4, 5,4) 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. Proporția (interval de încredere 95%) de limfoame 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 de 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 non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip non-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 non-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 de 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 la care s-a administrat placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii antinucleari, 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.

Evenimente hepatobiliare

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 boala Crohn și colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind între 4 la 52 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-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 boala 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 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

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa 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

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α).
Cod ATC: L04AB04

Hulio 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, adalimumabul 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 plasmatice (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, boala Crohn, colită ulcerativă și hidradenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu adalimumab. La pacienții cu boala 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

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)

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 (AJIp I și II).

AJIp I

Au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării de adalimumab într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu orb, grup paralel la 171 de copii (cu vârsta de 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 antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/zi sau maximum 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 7.

Tabelul 7: Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doza de adalimumab primită în timpul fazei OL-LI

Grupă de vârstă	Număr de pacienți la faza inițială, n (%)	Doză minimă, medie 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 $\geq 30\%$ 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 8: Răspuns ACR pediatric 30 în Studiul AJI

Grup	MTX	Fără MTX
Fază		
OL-LI 16 săptămâni		
Răspuns ACR pediatric 30 (n/N)	94,1% (80/85)	74,4% (64/86)

Criterii de evaluare a eficacității				
Dublu orb 32 săptămâni	Adalimumab/MTX (N=38)	Placebo/MTX (N=37)	Adalimumab (N=30)	Placebo (N=28)
Boala se reactivează la sfârșitul a 32 de săptămâni ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Timp mediu până la reactivarea bolii	>32 săptămâni	20 săptămâni	>32 săptămâni	14 săptămâni

^a Răspuns ACR pediatric 30/50/70 la săptămâna 48 semnificativ mai mare decât cel al pacienților tratați cu 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 OLE, 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, răspunsul a fost mai bun și doar la câțiva pacienți au dezvoltat anticorpi atunci când au fost tratați cu adalimumab în asociere cu MTX comparativ 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).

AJIp 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 de 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 ACR pediatric 30 a fost 93,5% și, respectiv, 90% utilizându-se datele observate. Procentul pacienților cu ACR pediatric 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 pediatric 30 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 oarbă a fost urmată de o perioadă deschisă (OL) 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 de 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 de -88,9%) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6% (modificare mediană procentuală de -50,0%) 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 cei 26 din 31 de 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 umflante, răspuns ACR pediatric 50 și răspuns ACR pediatric 70.

Adulți cu poliartrită reumatoidă

Administrarea de adalimumab a fost evaluată la peste 3.000 de pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea și siguranța adalimumabului în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu oarbe, bine controlate. Unii pacienți au fost tratați o perioadă de până la 120 de 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 de adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 de săptămâni.

În Studiul PR II au fost evaluați 544 de 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 de adalimumab subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 de 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 de 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 de săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 de 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 de săptămâni, 457 de 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 de 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 de 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 de 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 de 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 9.

Tabelul 9: Răspuns ACR în studii controlate cu placebo (procentaj de pacienți)

Răspuns	Studiu PR I ^{a**}		Studiu PR II ^{a**}		Studiu 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 Studiu PR I la 24 de săptămâni, Studiu PR II la 26 de săptămâni și Studiu PR III la 24 și 52 de săptămâni

^b 40 mg de adalimumab administrat la două săptămâni

^c MTX = metotrexat

^{**} p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

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. Dintre cei 207 de pacienți care au fost randomizați pentru adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienți au continuat tratamentul cu adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 de pacienți (75,4%) au avut răspuns ACR 20; 72 de pacienți (63,2%) au avut răspuns ACR 50 și 41 pacienți (36%) au avut răspuns ACR 70. Din 207 pacienți, 81 pacienți au continuat cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 de pacienți (79,0%) au avut răspuns ACR 20; 56 de pacienți (69,1%) au avut răspuns ACR 50 și 43 pacienți (53,1%) au avut răspuns 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 10).

Tabelul 10: Răspunsul ACR în studiul PR V (procentaj 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 din compararea în perechi a monoterapiei cu metotrexat și a tratamentului concomitent cu adalimumab/metotrexat utilizându-se testul U Mann-Whitney.

^b Valoarea p este din compararea în perechi a monoterapiei cu adalimumab și a tratamentului concomitent cu adalimumab/metotrexat utilizându-se testul U Mann-Whitney.

^c Valoarea p este din compararea în perechi a monoterapiei cu adalimumab și a monoterapiei cu metotrexat utilizându-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 de 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 de pacienți (90,6%) au avut răspuns ACR 20; 127 de 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 concomitent cu adalimumab și 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 11).

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. Dintre aceștia, 48 de 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. Au fost evaluați radiografic, la 10 ani, 79 din 207 pacienți tratați inițial cu 40 mg adalimumab 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 11: Modificări radiografice medii în 12 luni în studiul PR III

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg la două săptămâni	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (interval de încredere 95% ^b)	Valoare p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	<0,001 ^c
Scor de eroziune	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	<0,001
Scor ÎSA ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b Intervale de încredere de 95% pentru diferențele în scorurile de schimbări între metotrexat și adalimumab.

^c Pe baza analizei de rang

^d Îngustare a 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 12).

Tabelul 12: Modificări radiografice medii în săptămâna 52 în studiul PR V

	MTX n=257 (interval de încredere 95%)	Adalimumab n=274 (interval de încredere 95%)	Adalimumab/MTX n=268 (interval de încredere 95%)	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 ÎSA	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 din compararea în perechi a monoterapiei cu metotrexat și a tratamentului concomitent cu adalimumab/metotrexat utilizându-se testul U Mann-Whitney.

^b Valoarea p este din compararea în perechi a monoterapiei cu adalimumab și a tratamentului concomitent cu adalimumab/metotrexat utilizându-se testul U Mann-Whitney.

^c Valoarea p este din compararea în perechi a monoterapiei cu adalimumab și a monoterapiei cu metotrexat utilizându-se testul U Mann-Whitney.

După 52 și, respectiv, 104 săptămâni de tratament, procentajul de pacienți 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 10 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 de adalimumab 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 SF-36 (Short Form Health Survey – Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare de adalimumab 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 de luni) și ameliorarea s-a menținut pe parcursul acestei perioade.

În Studiul PR V, îmbunătățirea indicelui de dizabilitate HAQ și componenta fizică a SF-36 au prezentat o ameliorare mai mare ($p < 0,001$) în tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat *versus* tratamentul cu metotrexat în monoterapie și tratamentul cu adalimumab în monoterapie în săptămâna 52, îmbunătățire care s-a menținut până în săptămâna 104. 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.

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea adalimumabului 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 Evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau $>20\%$ interesare a suprafeței corporale (BSA) sau $>10\%$ interesare BSA cu leziuni foarte groase ori Indice de severitate a suprafețelor de psoriazis (PASI) ≥ 20 sau ≥ 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 la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 13: Rezultate de eficacitate pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți după 16 săptămâni

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg 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 *versus* MTX
- ^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* 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 oarbă 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.

Psoriazis în plăci la adulți

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost studiate la pacienți adulți cu psoriazis în plăci cronic (interesare BSA $\geq 10\%$ și PASI ≥ 12 sau ≥ 10) care au fost candidați pentru terapie sistemică sau fototerapie în studii randomizate, dublu-orbe. 73% dintre pacienții înscriși în studiile I și II cu privire la psoriazis au primit anterior terapie sistemică sau fototerapie. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate și la pacienți adulți cu placcarde 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 de 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 PGA a fost clasificat de la „moderat” (au fost incluși 53% din subiecți) la „sever” (41%) și „foarte sever” (6%).

Studiul II (CHAMPION) cu privire la psoriazis a comparat eficacitatea și siguranța utilizării de adalimumab *versus* metotrexat și placebo la 271 de pacienți. Pacienții au utilizat placebo, o doză inițială de 7,5 mg de MTX și apoi doza a crescut până în săptămâna 12, până la doza maximă de 25 mg, sau o doză inițială de 80 mg de 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 14 și 15).

Tabelul 14: Rezultate de eficacitate pentru studiul Ps I (REVEAL) după 16 săptămâni

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg 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/minim	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procentajul de pacienți care au obținut răspunsul PASI75 a fost calculat ca rată ajustată la centru

^b p <0,001, adalimumab vs. placebo

Tabelul 15: Rezultate de eficacitate pentru studiul Ps II (CHAMPION) după 16 săptămâni

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg 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/minim	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p <0,001 adalimumab vs. placebo

^b p <0,001 adalimumab vs. metotrexat

^c p <0,01 adalimumab vs. placebo

^d p <0,05 adalimumab vs. 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 cu 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 de săptămâni de re-tratament.

În studiul I cu privire la psoriazis, 233 de pacienți care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 de 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 de 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 de 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 (studiile 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 adalimumabului *versus* 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 de 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% *versus* 4,3%, respectiv [P=0,014]).

În studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab *versus* placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de 80 mg de adalimumab 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 16). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA \geq 10% (60% dintre pacienți) și BSA<10% și \geq 5% (40% dintre pacienți)).

Tabelul 16: Rezultate de eficacitate pentru studiul Ps IV la săptămânile 16, 26 și 52

Obiectiv	Săptămâna 16 Controlat cu placebo		Săptămâna 26 Controlat cu placebo		Săptămâna 5 2 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
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire \geq 2 grade (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Modificare procentuală a NAPSI unghial 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 adolescenți

Nu s-au desfășurat studii clinice 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 adalimumabului 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).

Hidradenită supurativă la adulți

Eficacitatea și siguranța adalimumabului au fost evaluate în studii randomizate, dublu oarbe, 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 și 80 mg în săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu săptămâna 4 până la 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 în cadrul populației totale care a utilizat 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 *versus* placebo au atins HiSCR. 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 17). La pacienții tratați cu adalimumab s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 17: Rezultate de eficacitate la 12 săptămâni, studii HS I și II

	Studiu HS I		Studiu HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal
Răspuns clinic în hidradenită supurativă (HiSCR) ^a	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)*
Reducere a durerii cutanate $\geq 30\%$ ^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 *versus* placebo

^a La toți pacienții randomizați.

^b Dintre pacienții cu evaluarea inițială a durerii de piele asociată cu HS ≥ 3 , pe baza Scalei de evaluare numerice 0 – 10; 0 = nicio durere cutanată, 10 = cea mai mare durere cutanată imaginabilă.

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 săptămânal în săptămâna 12, rata HiSRC în săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat cu 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 18).

Tabelul 18: Proporția de pacienți care ating HiSCRb în săptămânile 24 și 36 după realocarea tratamentului de la adalimumab săptămânal în săptămâna 12

	Placebo (întrerupere a tratamentului) N=73	Adalimumab 40 mg 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 Pacienți care au întrunit criteriile specificate de protocol pentru pierderea răspunsului sau care nu au necesitat ameliorare pentru întreruperea studiilor și considerați non-respondenți.

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în săptămâna 12 și care au primit tratament săptămânal continuu cu adalimumab, rata HiSRC în săptămâna 48 a fost de 68,3% și în săptămâna 96 a fost 65,1%. Nu s-au înregistrat rezultate noi privind siguranța în timpul tratamentului cu o durată mai mare, cu adalimumab 40 mg săptămânal timp de 96 săptămâni.

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 tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal rata HiSRC a revenit la niveluri similare cu cele observate înainte de întrerupere (56,0%).

Boala Crohn la copii și adolescenți

Adalimumab 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 boala Crohn moderată până la severă (BC), definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor >30. Este 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 răspunsului sau să aibă intoleranță la infliximab.

Toți subiecții au primit terapie de inducție deschisă la o doză bazată pe greutatea corporală inițială: 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 pentru subiecți ≥40 kg și, 80 mg și, respectiv, 40 mg pentru subiecți <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 este prezentat în Tabelul 19.

Tabelul 19: Regim de întreținere

Greutate pacient	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

Rezultate de eficacitate

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 20. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 20: Remisia clinică și răspunsul clinic pentru studiul BC la copii și adolescenți 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 pe pentru comparație Doză standard *versus* Doză redusă.

Tabelul 21: Întreruperea în studiul BC la copii și adolescenți a administrării de corticosteroizi sau imunomodulatoare și remisia fistulei

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

¹ Valoare pe pentru comparație Doză standard *versus* Doză redusă.

² Terapia cu imunosupresoare poate fi întreruptă numai în sau după săptămâna 26 la alegerea investigatorului dacă subiectul respectă criteriul de răspuns clinic

³ Definită ca închiderea tuturor fistulelor care au fost drenate la nivelul inițial la cel puțin două vizite consecutive după faza inițială

Creșteri semnificative statistic (ameliorare) față de valorile inițiale în săptămânile 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.

Boala Crohn la adulți

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate la peste 1500 de pacienți cu boala Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii controlate cu placebo, dublu oarbe, 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 de 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 de 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 studiu 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 permis după săptămâna 8.

Inducerea remisiei și ratele răspunsului din studiul BC I și studiul BC II sunt prezentate în Tabelul 22.

Tabelul 22: Inducerea remisiei clinice și a răspunsului clinic (procentaj de pacienți)

	Studiu BC I: pacienți netratați anterior cu infliximab			Studiu BC II: pacienți tratați anterior cu 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 în perechi ale proporțiilor pentru 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. Dintre 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 23. 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 23: Menținerea remisiei clinice și a răspunsului clinic (procentaj de pacienți)

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

* p <0,001 pentru compararea în perechi a proporțiilor de adalimumab *versus* placebo

** p <0,02 pentru compararea în perechi a proporțiilor de adalimumab *versus* placebo

^a Din cei care primesc corticosteroizi la faza inițială

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 dintre 276 de pacienți din Studiul BC I și 272 dintre 777 de 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 studiul BC I și studiul 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 săptămânile 26 și 56 la pacienții din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Uveită la copii și adolescenți

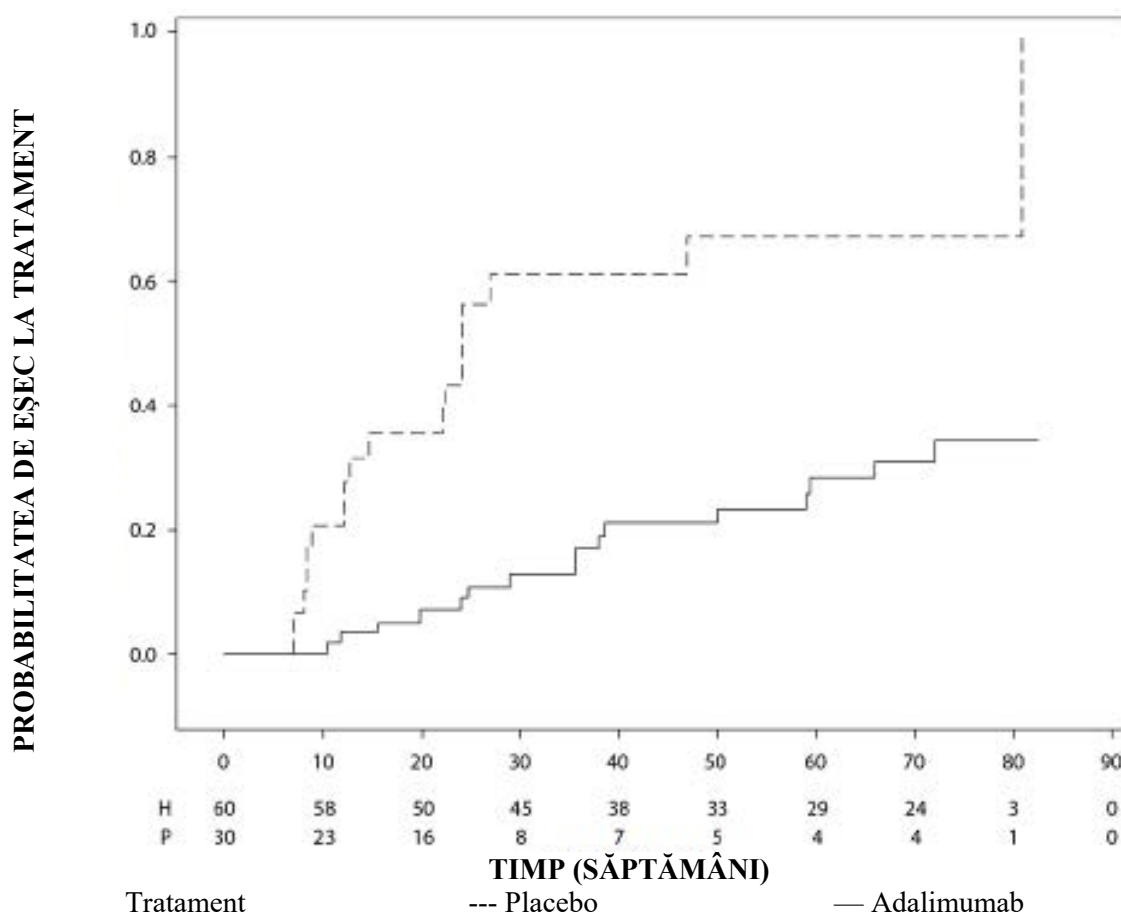
Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, pe 90 de pacienți copii cu vârsta de la 2 până la <18 ani cu AJI asociată cu uveită anterioară neinfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienții au primit fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau <30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau ≥ 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 1, $p < 0,0001$ 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 (SR = 0,25 [ÎI 95%: 0,12, 0,49]).

Figura 1: Curbe Kaplan-Meier care rezumă timpul până la apariția eșecului la tratament în studiul referitor la uveita la copii și adolescenți



Notă: P = Placebo (Număr la risc); H = adalimumab (Număr la risc)

Uveită la adulți

În două studii randomizate, dublu oarbe, controlate cu placebo (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea adalimumabului la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, neinfecțioasă, 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 a 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 *versus* 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 *versus* 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 mediu până la eșec (luni)	SR ^a	ÎI 95% pentru SR ^a	Valoare <i>P</i> ^b
Timpul până la apariția eșecului la tratament în sau după săptămâna 6 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 sau după săptămâna 2 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

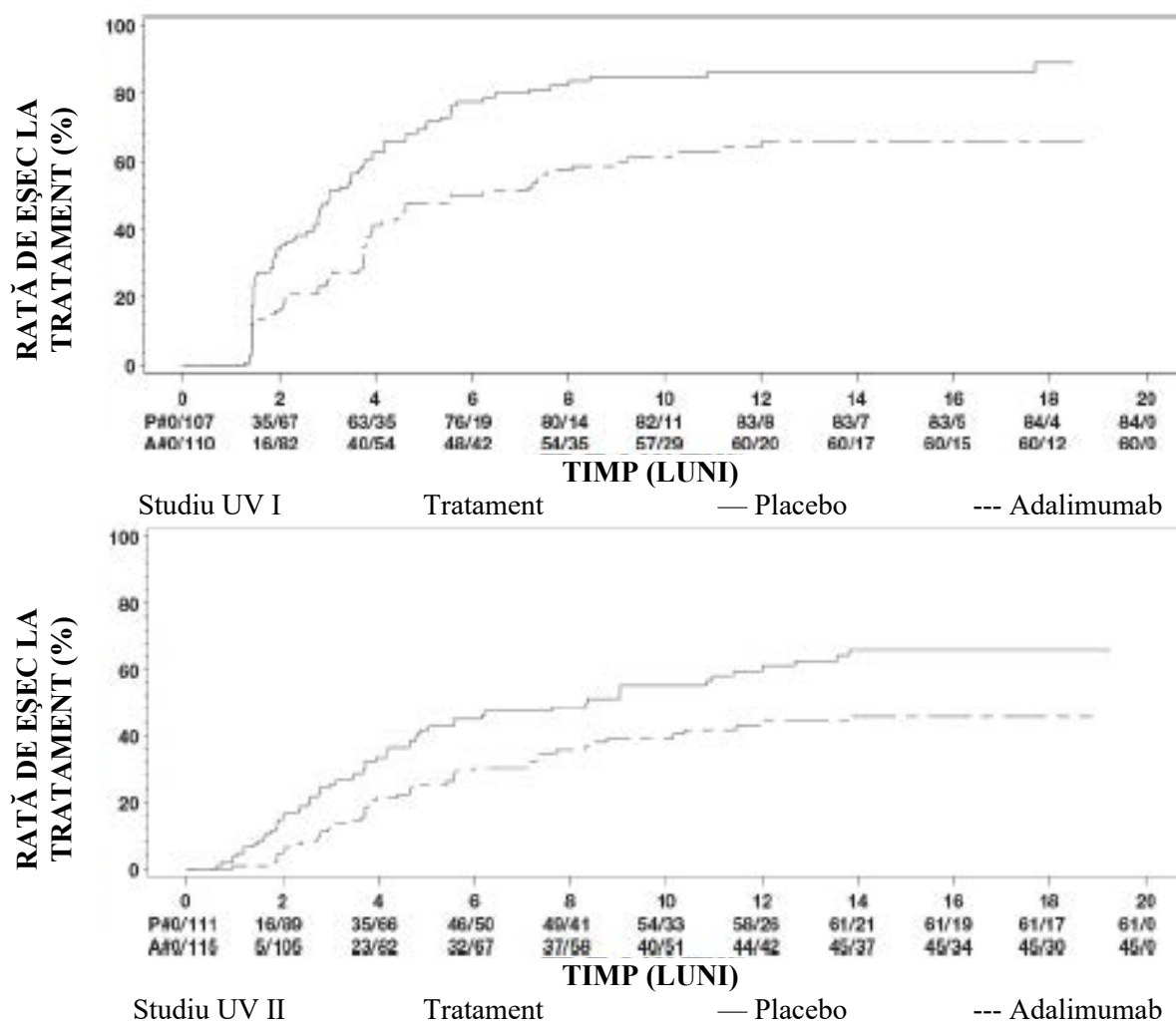
Notă: Eșecul tratamentului în sau după săptămâna 6 (Studiu UV I) ori în sau după săptămâna 2 (Studiu UV II) a fost considerat un eveniment. Abandonurile din alte motive decât eșecul tratamentului au fost cenzurate la momentul abandonului.

^a Rata de risc (RR) a adalimumabului comparativ cu placebo de la regresia riscurilor proporționale cu tratamentul ca factor.

^b Valoare *p* bilaterală din testul de tip log rank.

^c NE = neestimabil. Mai puțin de jumătate dintre subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 2: Curbe Kaplan-Meier rezumând timpul până la apariția eșecului la tratament în sau după săptămâna 6 (studiu UV I) sau săptămâna 2 (studiu UV II)



Notă: P# = Placebo (Număr de evenimente/Număr la risc); A# = adalimumab (Număr de evenimente/Număr la risc).

În studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eșecului la tratament, diferențe semnificative statistic în favoarea adalimumab *versus* 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.

Dintre 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, valoarea 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 anti-adalimumab. 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

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de a depune rezultatele studiilor cu medicamentul de referință conținând adalimumab în unul sau mai multe subgrupuri ale populației pediatrice cu colită ulcerativă. (Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a 24 mg/m² (până la doza maximă de 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 adalimumab au fost de 6 ±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 (până la maxim 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 subcutanată a 0,8 mg/kg (până la maxim 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).

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, boala 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 boala 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 $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și $10,6 \pm 6,1$ μ 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 $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml pentru grupul cu doză standard și $3,5 \pm 2,2$ μ 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) concentrațiilor serice ale adalimumab în săptămâna 52 au fost $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, săptămânal) și de $6,7 \pm 3,5$ μ 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, boala 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 μ g/ml (ÎI 95%: 1 – 6 μ 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 μ g/ml (ÎI 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 (\sim 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 μ g/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 μ 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.

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 de 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 de adalimumab 80 mg în săptămâna 0, urmată de adalimumab 40 mg în săptămâna 2. La doza de încărcare de 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 boala Crohn care au primit o doză de întreținere de 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 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 /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).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 de 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 din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate și de genotoxicitate, nu au evidențiat nici un risc special la om.

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

Glutamat monosodic
Sorbitol (E420)
Metionină
Polisorbat 80
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, 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 flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Hulio 40 mg soluție injectabilă în flacon de unică folosință (sticlă de tip I), prevăzut cu dopuri din cauciuc (cauciuc butilic laminat cu fluoropolimer), pliuri din aluminiu și sigilii detașabile.

Fiecare ambalaj singular conține 1 flacon (0,8 ml soluție sterilă), 1 seringă sterilă de injectare goală, 1 ac steril, 1 adaptor steril pentru flacon și 2 tampoane cu alcool.

Ambalajul multiplu conține 2 (2 cutii cu 1) flacoane.

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

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1319/007
EU/1/18/1319/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 Septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hulio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Hulio 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Hulio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

Hulio 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut
Fiecare pen preumplut de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

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

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare seringă preumplută sau pen preumplut conține sorbitol (E420) 38,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție transparentă sau ușor opalescentă, incoloră sau galben-maronie pală.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Hulio 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.

Hulio 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

Hulio în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopaticice 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. Hulio 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

Hulio este indicat în tratamentul artritei asociată 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)

Hulio 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

Hulio 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.

Artrită psoriazică

Hulio este indicat în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la pacienții 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 Hulio reduce rata de progresie a afectării articulațiilor periferice (vezi pct. 5.1) și îmbunătățește activitatea fizică.

Psoriazis

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

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Hulio 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)

Hulio este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă la pacienții 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

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

Boala Crohn la copii și adolescenți

Hulio 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 corticosteroidiene și/sau imunosupresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colită ulcerativă

Hulio 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.

Uveită

Hulio 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 și adolescenți

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

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

În timpul tratamentului cu Hulio, terapiile concomitente (de exemplu medicamentele corticosteroidiene și/sau imunomodulatoare) trebuie optimizate.

Doze

Poliartrită reumatoidă

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

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Hulio. 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 Hulio 40 mg la două săptămâni, pot beneficia de creșterea intensității dozajului la 40 mg de adalimumab săptămânal 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.

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

Întreruperea administrării

Întreruperea 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 de zile sau mai lungă, determină 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 Hulio 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 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 Hulio recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la 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 Hulio 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.

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

Hidradenită supurativă

Doza recomandată de Hulio 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 Hulio. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Hulio, 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 trebuie întrerupt tratamentul, se poate reintroduce Hulio 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).

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

Boală Crohn

La inițierea tratamentului, doza de Hulio 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 pe zi, în două zile consecutiv), 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 Hulio și semnele și simptomele bolii au reapărut, Hulio 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 se conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns insuficient la tratamentul cu Hulio 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei de Hulio 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 reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în această perioadă.

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

Colită ulcerativă

Dozele de Hulio 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 tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecției subcutanate.

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

Unii pacienți care au avut un răspuns insuficient la tratamentul cu Hulio 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei de Hulio 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 Hulio nu trebuie continuat la pacienții care nu au răspuns la tratament în această perioadă.

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

Uveită

Doza de Hulio 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 adalimumab în monoterapie este limitată. Tratamentul cu Hulio 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 Hulio.

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

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

Grupe speciale de pacienți

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

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la 2 ani

Doza de Hulio recomandată pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 2 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 1). Hulio se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 1: Doza de Hulio pentru pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară

Greutate pacient	Doza
10 kg – <30 kg	20 mg o dată la două săptămâni
≥30 kg	40 mg o dată 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.

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

Artrită asociată entezitei

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

Tabelul 2: Doza de Hulio pentru pacienți cu artrită asociată entezitei

Greutate pacient	Doza
15 kg – <30 kg	20 mg la două săptămâni
≥30 kg	40 mg o dată la două săptămâni

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

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

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

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

Tabelul 3: Doza de Hulio pentru copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Greutate pacient	Doza
15 kg – <30 kg	Doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥30 kg	Doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg 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 Hulio, 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.

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

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

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

Doza de Hulio 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 Hulio 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 Hulio. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Hulio, 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 Hulio, 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.

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

Boala Crohn la copii și adolescenți

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

Tabelul 4: Doza de Hulio pentru copii și adolescenți cu boala Crohn

Greutate pacient	Doză de inițiere	Doză de întreținere 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 nevoie de un răspuns mai rapid la terapie și conștientizându-se că riscul de reacții adverse poate fi mai mare la utilizarea unei doze mai mari de inițiere, se poate utiliza următoarea doză:</p> <ul style="list-style-type: none">80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	20 mg o dată la două săptămâni

Greutate pacient	Doză de inițiere	Doză de întreținere începând cu săptămâna 4
≥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 nevoie de un răspuns mai rapid la terapie și conștientizându-se că riscul de reacții adverse poate fi mai mare la utilizarea unei doze mai mari de inițiere, se poate utiliza următoarea doză:</p> <ul style="list-style-type: none"> 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 	40 mg o dată 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.

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

Uveită la copii și adolescenți

Doza de Hulio recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 5). Hulio se administrează prin injecție subcutanată.

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

Tabelul 5: Doza de Hulio pentru copii și adolescenți cu uveită

Greutate pacient	Doza
<30 kg	20 mg o dată la două săptămâni în combinație cu metotrexat
≥30 kg	40 mg o dată la două săptămâni în combinație cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Hulio, 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 Hulio la copii cu vârsta <6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru copiii cu vârsta mai mică de 2 ani, utilizarea adalimumabului nu este relevantă pentru această indicație.

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

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

Colita ulcerativă la copii

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea adalimumabului la copiii cu vârsta între 4 și 17 ani. Nu există date disponibile. Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Artrita psoriazică și spondiloartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

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

Mod de administrare

Hulio se administrează prin injecție subcutanată. Instrucțiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Pentru pacienții care necesită administrarea a mai puțin de o doză completă de 40 mg este disponibil un flacon de 40 mg pentru copii și adolescenți.

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

Trasabilitatea

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 adalimumab. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Hulio 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 Hulio, trebuie luate în considerare riscul și beneficiile tratamentului în cazul pacienților care au fost expuși la tuberculoză și a 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 Hulio trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Hulio 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 adalimumab 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 primesc 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 primesc adalimumab. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (adică forma diseminată).

Înainte de inițierea tratamentului cu Hulio, 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 Hulio 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 Hulio 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 Hulio 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 Hulio 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 primesc 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 Hulio. 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.

Reactivare a 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 adalimumab, 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 Hulio 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 VHB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Hulio trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficient 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 adalimumab 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 Hulio. 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 Hulio, 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 de adalimumab, au fost raportate reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de Hulio 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 adalimumab. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Hulio (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 Hulio, 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 non-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 adalimumab 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 Hulio trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 de 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 concurente, 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 vaccin 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. Adalimumabul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Adalimumabul este contraindicat în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Hulio trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele pre-existente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Hulio 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 Hulio dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Hulio și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea concomitentă de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit concomitent 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 concomitente 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 a 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 adalimumab, 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 vaccinările de mai sus.

Excipienți cu efect cunoscut

Sorbitol

Acest medicament conține sorbitol (E420). Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să ia/să li se administreze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză de 0,8 ml, 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 administrată împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea în monoterapie. Administrarea de adalimumab fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă de adalimumab cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea concomitentă de MMBAR-uri biologice sau antagoniști TNF”).

Administrarea concomitentă de adalimumab cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea concomitentă de MMBAR-uri biologice sau antagoniști TNF”).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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 Hulio.

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.

Adalimumabul 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 este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccin 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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumabul a fost studiat la 9506 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, boala Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6089 pacienți care au primit adalimumab și 3801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentajul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu oarbe 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 (VHB) 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 și adolescenți au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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 6 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 (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 și la punctele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 6: 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, nazofaringită și pneumonie herpetică virală)
	Frecvente	Infecții sistemice (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții ale pielii și țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții orale (inclusiv herpes simplex, herpes oral și infecții dentare), infecții ale tractului reproductiv (inclusiv infecție micotică vulvovaginală), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții fungice, infecții articulare
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu complexul mycobacterium avium), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹⁾
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer de piele, exclusiv melanom (inclusiv carcinom bazocelular și carcinom cu celule scuamoase), neoplasm benign
	Mai puțin frecvente	Limfom**, neoplasm de organ solid (inclusiv cancer mamar, neoplasm pulmonar și neoplasm tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T ¹⁾ , Carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin al pielii) ¹⁾ , Sarcom Kaposi

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice*	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 sezoniere)
	Mai puțin frecvente	Sarcoidoză ¹⁾ , vasculită
	Rare	Anafilaxie ¹⁾
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Nivel crescut de lipide
	Frecvente	Hipopotasemie, nivel crescut de acid uric, nivel anormal de sodiu în sânge, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Modificare a dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parastezii (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie a rădăcinii nervoase
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral ¹⁾ , tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări demielinizante (de exemplu, nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹⁾

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări oculare	Frecvente	Deficiență vizuală, conjunctivită, blefarită, umflare a ochilor
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate, acufene
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic ¹⁾ , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială tranzitorie, hematom
	Mai puțin frecvente	Anevrism aortic, ocluzie arterială vasculară, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Frecvente	Astm, dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	Embolie pulmonară ¹⁾ , boală pulmonară interstițială, boală pulmonară obstructivă cronică, pneumonită, revărsat pleural ¹⁾
	Rare	Fibroză pulmonară ¹⁾

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greață și vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastrointestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puțin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforație intestinală ¹⁾
Tulburări hepatobiliare *	Foarte frecvente	Niveluri ridicate de enzime hepatice
	Mai puțin frecvente	Colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, niveluri ridicate de bilirubină
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B ¹⁾ , hepatită autoimună ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică ¹⁾
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Agravare sau reactivare a psoriazisului (inclusiv psoriazis pustular palmoplantar) ¹⁾ , urticarie, echimoze (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie ¹⁾ , prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf ¹⁾ , sindrom Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , vasculită cutanată ¹⁾ reacția cutanată de tip lichenoid ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor de dermatomiozită ¹⁾

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculare și osoase
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin-fosfokinazei din sânge)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom similar 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	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacții la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Durere toracică, edem, pirexie ¹⁾
	Mai puțin frecvente	Inflamație
Investigații diagnostice*	Frecvente	Tulburări de coagulare și sângerare (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială), test de anticorpi pozitiv (inclusiv anticorp de ADN dublu catenar), lactat dehidrogenază din sânge crescută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Tulburări ale vindecării rănilor

* informații suplimentare se găsesc la punctele 4.3, 4.4 și 4.8

** inclusiv studii deschise extinse

¹⁾ inclusiv date din raportări spontane

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 boala Crohn, nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 192 de 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. 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, boala 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 non-melanom în proporție (interval de încredere 95%) de 6,8 (4,4, 10,5) per 1000 ani-pacienți dintre 5291 pacienți tratați cu adalimumab *versus* o proporție de 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 ani-pacienți dintre 3444 pacienți din grupul control (durata mede de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția (interval de încredere 95%) de cancer cutanat de tip non-melanom a fost de 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab 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 (interval de încredere 95%) de 2,7 (1,4, 5,4) 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. Proporția (interval de încredere 95%) de limfoame 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 de 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 non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip non-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 non-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 de 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 la care s-a administrat placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii antinucleari, 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 boala Crohn și colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind între 4 la 52 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-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 boala 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 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

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa 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

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α).
Cod ATC: L04AB04

Hulio 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, adalimumabul 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 plasmatice (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, boala Crohn, colită ulcerativă și hidradenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu adalimumab. La pacienții cu boala 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 de adalimumab a fost evaluată la peste 3000 de pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea și siguranța adalimumabului în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu oarbe, 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 de adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 de 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 de adalimumab subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 de 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 de 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 de săptămâni, 457 de 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, hidroxichlorchină, 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 de 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 de 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 7.

Tabelul 7: Răspuns ACR în studii controlate cu placebo (procentaj de pacienți)

Răspuns	Studiu PR I ^{a**}		Studiu PR II ^{a**}		Studiu 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/ 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 Studiu PR I la 24 de săptămâni, Studiu PR II la 26 de săptămâni și Studiu PR III la 24 și 52 de săptămâni

^b 40 mg de adalimumab administrat la două săptămâni

^c MTX = metotrexat

^{**} p <0,01, adalimumab *versus* placebo

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. Dintre cei 207 de pacienți care au fost randomizați pentru adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienți au continuat tratamentul cu adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de 5 ani. Dintre

aceștia, 86 de pacienți (75,4%) au avut răspuns ACR 20; 72 de pacienți (63,2%) au avut răspuns ACR 50 și 41 pacienți (36%) au avut răspuns ACR 70. Din 207 pacienți, 81 pacienți au continuat cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 de pacienți (79,0%) au avut răspuns ACR 20; 56 de pacienți (69,1%) au avut răspuns ACR 50 și 43 pacienți (53,1%) au avut răspuns 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 8).

Tabelul 8: Răspunsul ACR în studiul PR V (procentaj 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 din compararea în perechi a monoterapiei cu metotrexat și a tratamentului concomitent cu adalimumab/metotrexat utilizându-se testul U Mann-Whitney.

^b Valoarea p este din compararea în perechi a monoterapiei cu adalimumab și a tratamentului concomitent cu adalimumab/metotrexat utilizându-se testul U Mann-Whitney.

^c Valoarea p este din compararea în perechi a monoterapiei cu adalimumab și a monoterapiei cu metotrexat utilizându-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 de 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 de pacienți (90,6%) au avut răspuns ACR 20; 127 de 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 concomitent cu adalimumab și 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 9).

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. Dintre aceștia, 48 de 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. Au fost evaluați radiografic, la 10 ani, 79 din 207 pacienți tratați inițial cu 40 mg adalimumab 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 9: Modificări radiografice medii după 12 luni în studiul PR III

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg la două săptămâni	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (interval de încredere 95% ^b)	Valoarea p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	<0,001 ^c
Scor de eroziune	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	<0,001
Scor ÎSA ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b Intervale de încredere de 95% pentru diferențele în scorurile de schimbări între metotrexat și adalimumab.

^c Pe baza analizei de rang

^d Îngustare a 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 10).

Tabelul 10: Modificări radiografice medii în săptămâna 52 în studiul PR V

	MTX n=257 (interval de încredere 95%)	Adalimumab n=274 (interval de încredere 95%)	Adalimumab/MTX n=268 (interval de încredere 95%)	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 ÎSA	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 din compararea în perechi a monoterapiei cu metotrexat și a tratamentului concomitent cu adalimumab/metotrexat utilizându-se testul U Mann-Whitney.

^b Valoarea p este din compararea în perechi a monoterapiei cu adalimumab și a tratamentului concomitent cu adalimumab/metotrexat utilizându-se testul U Mann-Whitney.

° Valoarea p este din compararea în perechi a monoterapiei cu adalimumab și a monoterapiei cu metotrexat utilizându-se testul U Mann-Whitney.

După 52 și, respectiv, 104 săptămâni de tratament, procentajul de pacienți 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 10 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 de adalimumab 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 SF-36 (Short Form Health Survey – Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare de adalimumab 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 de luni) și ameliorarea s-a menținut pe parcursul acestei perioade.

În Studiul PR V, îmbunătățirea indicelui de dizabilitate HAQ și componenta fizică a SF-36 au prezentat o ameliorare mai mare ($p < 0,001$) în tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat *versus* tratamentul cu metotrexat în monoterapie și tratamentul cu adalimumab în monoterapie în săptămâna 52, îmbunătățire care s-a menținut până în săptămâna 104. 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.

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)

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 (AJIp I și II).

AJIp I

Au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării de adalimumab într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu orb, grup paralel la 171 de copii (cu vârsta de 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 doză nemodificată de medicamente AINS și/sau prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/zi sau maximum 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 11.

Tabelul 11: Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doza de adalimumab primită în timpul fazei OL-LI

Grupă de vârstă	Număr de pacienți la faza inițială, n (%)	Doză minimă, medie 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 $\geq 30\%$ 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 12: Răspuns ACR pediatric 30 în Studiul AJI

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

^a Răspuns ACR pediatric 30/50/70 la săptămâna 48 semnificativ mai mare decât cel al pacienților tratați cu 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 OLE, 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, răspunsul a fost mai bun și doar la câțiva pacienți au dezvoltat anticorpi atunci când au fost tratați cu adalimumab în asociere cu MTX comparativ 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).

AJIp 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 de săptămâni. În timpul studiului majoritatea pacienților a utilizat concomitent metotrexat, și s-a raportat că mai puțini au utilizat corticosteroizi sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

În săptămâna 12 și săptămâna 24, răspunsul ACR pediatric 30 a fost 93,5% și, respectiv, 90% utilizându-se datele observate. Procentul pacienților cu ACR pediatric 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 pediatric 30 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 oarbă a fost urmată de o perioadă deschisă (OL) 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 de 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 de -88,9%) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6% (modificare mediană procentuală de -50,0%) 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 cei 26 din 31 de 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 ACR pediatric 50 și răspuns ACR pediatric 70.

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 de pacienți (20,1%) au fost tratați concomitent cu medicație antireumatică modificatoare de boală și 37 de pacienți (9,4%) 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 13).

Tabelul 13: Răspunsuri de eficacitate la studiul SA controlat cu placebo – reducerea semnelor și simptomelor în studiul I

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%***

***,** Statistic semnificativ la $p < 0,001$, $< 0,01$ pentru toate comparațiile dintre adalimumab și placebo în săptămânile 2, 12 și 24

^a Evaluări în spondilită anchilozantă

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienții tratați cu adalimumab au avut SF-36 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, controlat cu placebo la 82 de pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Siguranța și eficacitatea adalimumabului 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 care au obținut remisie în timpul tratamentului deschis cu adalimumab.

Studiul I nr-axSpA

În Studiul I nr-axSpA, un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, cu o durată de 12 săptămâni, tratamentul cu adalimumab 40 mg, doza administrată din două în două săptămâni, a fost evaluat la 185 de 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 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 dublu oarbă a fost urmată de o perioadă deschisă în care pacienții au primit adalimumab 40 mg o dată pe săptămână, subcutanat, timp de încă 144 de săptămâni. Rezultatele din săptămâna 12 au evidențiat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a semnelor și simptomelor de nr-axSpA activă la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu placebo (Tabelul 14).

Tabelul 14: 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% ^{***}
Remisie parțială ASAS	5%	16% [*]
BASDAI ^b 50	15%	35% ^{**}
ASDAS ^{c, d, e}	-0,3	-1,0 ^{***}
Boală inactivă ASDAS	4%	24% ^{***}
hs-CRP ^{d, f, g}	-0,3	-4,7 ^{***}
SPARCC ^h articulații sacroiliace RMN ^{d, i}	-0,6	-3,2 ^{**}
SPARCC coloană vertebrală RMN ^{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 bolii la spondilită anchilozantă

^d modificare medie față de valorile inițiale

^e n=91 placebo și n=87 adalimumab

^f proteină C-reactivă de sensibilitate ridicată (mg/l)

^g n=73 placebo și n=70 adalimumab

^h Consorțiul pentru cercetarea spondiloartritei din Canada

ⁱ n=84 placebo și adalimumab

^j n=82 placebo și n=85 adalimumab

***, **, *Statistic semnificativ la $p < 0,001$, $< 0,01$ și, respectiv, $0,05$, pentru toate comparațiile dintre 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

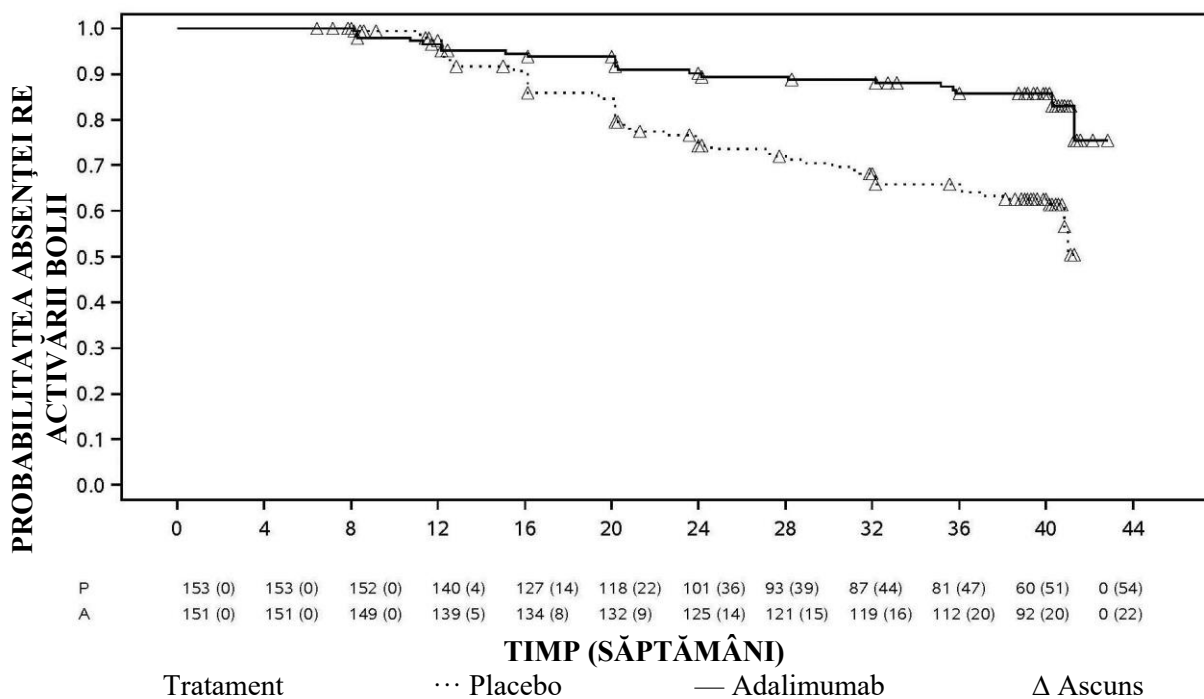
Au fost evaluate calitatea vieții în relație cu sănătatea și starea fizică, utilizând chestionarele HAQ-S și SF-36. Comparativ cu placebo, adalimumabul a arătat o îmbunătățire semnificativ statistică mai mare în scorul total HAQ-S și scorul componente fizice SF-36 (SCF) de la momentul inițial până în 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 oarbă, controlată cu placebo (durata totală a studiului este de 68 de 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 oarbe, comparativ cu cei tratați cu placebo (70,4% *versus* 47,1%, $p < 0,001$) (Figura 1).

Figura 1: Curbe Kaplan-Meier rezumând 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 de 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 15).

Tabelul 15: 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 emisie parțială	26,8%	42,1% ^{**}
ASDAS ^c boală inactivă	33,3%	57,2% ^{***}
Reactivare parțială	64,1%	40,8% ^{***}

^a Evaluare conform Societății Internaționale de Spondiloartrită

^b Nivelul inițial este definit ca nivelul inițial deschis atunci când pacienții au boală activă.

^c Scor de activitate a bolii la spondilită anchilozantă

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

^{***, **} Statistic semnificativ la $p < 0,001$ și, respectiv, $0,01$ pentru toate comparațiile dintre 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, la care li s-a administrat adalimumab 40 mg la două săptămâni.

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

Tabelul 16: Răspuns ACR în studii referitoare la artrită psoriazică controlate cu placebo (procentaj de pacienți)

Răspuns	Studiu PsA I		Studiu PsA 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 dintre adalimumab și placebo

^{*} $p < 0,05$ pentru toate comparațiile dintre 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 oarbe 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 de 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 adalimumabului au fost studiate la pacienți adulți cu psoriazis în plăci cronic (interesare BSA $\geq 10\%$ și Indice de severitate a suprafețelor de psoriazis (PASI) ≥ 12 sau ≥ 10) care au fost candidați pentru terapie sistemică sau fototerapie în studii randomizate, dublu oarbe. 73% dintre pacienții înscriși în studiile I și II cu privire la psoriazis au primit anterior terapie sistemică 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 de 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) cu privire la psoriazis a comparat eficacitatea și siguranța utilizării de adalimumab *versus* metotrexat și placebo la 271 de pacienți. Pacienții au utilizat placebo, o doză inițială de 7,5 mg de MTX și apoi doza a crescut până în săptămâna 12, până la doza maximă de 25 mg, sau o doză inițială de 80 mg de 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 17 și 18).

Tabelul 17: Rezultate de eficacitate pentru studiul Ps I (REVEAL) după 16 săptămâni

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg 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/minim	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procentajul de pacienți care au obținut răspunsul PASI75 a fost calculat ca rată ajustată la centru

^b p <0,001, adalimumab vs. placebo

Tabelul 18: Rezultate de eficacitate pentru studiul Ps II (CHAMPION) după 16 săptămâni

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg 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/minim	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p <0,001 adalimumab vs. placebo

^b p <0,001 adalimumab vs. metotrexat

^c p <0,01 adalimumab vs. placebo

^d p <0,05 adalimumab vs. 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 cu 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 fr săptămâni de re-tratament.

În Studiul I cu privire la psoriazis, 233 de pacienți care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 de 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 de 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 de 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 adalimumabului *versus* placebo la 72 de 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 de 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% *versus* 4,3%, respectiv [P=0,014]).

În studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab *versus* placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de 80 mg de adalimumab urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 de 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 19). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA \geq 10% (60% dintre pacienți) și BSA<10% și \geq 5% (40% dintre pacienți)).

Tabelul 19: Rezultate de eficacitate pentru studiul Ps IV la săptămânile 16, 26 și 52

Obiectiv	Săptămâna 16 Controlat cu placebo		Săptămâna 26 Controlat cu 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
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire \geq 2 grade (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Modificare procentuală a NAPSI unghial 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).

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea adalimumabului 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) \geq 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 0,4mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 20: Rezultate de eficacitate pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți după 16 săptămâni

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg la două săptămâni N=38
PASI 75b	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 *versus* MTX

^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* 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 oarbă 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

Eficacitatea și siguranța adalimumabului au fost evaluate în studii randomizate, dublu oarbe, 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 și 80 mg în săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu săptămâna 4 până la 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 în cadrul populației totale care a utilizat 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 *versus* placebo au atins HiSCR. 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 21). La pacienții tratați cu adalimumab s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 21: Rezultate de eficacitate la 12 săptămâni, studii HS I și II

	Studiu HS I		Studiu HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal
Răspuns clinic în hidradenită supurativă (HiSCR) ^a	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%***)
Reducere a durerii cutanate $\geq 30\%$ ^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 *versus* placebo

^a La toți pacienții randomizați.

^b Dintre pacienții cu evaluarea inițială a durerii de piele asociată cu HS ≥ 3 , pe baza Scalei de evaluare numerice 0 – 10; 0 = nicio durere cutanată, 10 = cea mai mare durere cutanată imaginabilă.

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 săptămânal în săptămâna 12, rata HiSRC în săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat cu 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 22).

Tabelul 22: Proporția de pacienți care ating HiSCRb în săptămânile 24 și 36 după realocarea tratamentului de la adalimumab săptămânal în săptămâna 12

	Placebo (întrerupere a tratamentului) N=73	Adalimumab 40 mg 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 Pacienți care au întrunit criteriile specificate de protocol pentru pierderea răspunsului sau care nu au necesitat ameliorare pentru întreruperea studiilor și considerați non-respondenți.

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în săptămâna 12 și care au primit tratament săptămânal continuu cu adalimumab, rata HiSRC în săptămâna 48 a fost de 68,3% și în săptămâna 96 a fost 65,1%. Nu s-au înregistrat rezultate noi privind siguranța în timpul tratamentului cu o durată mai mare, cu adalimumab 40 mg săptămânal timp de 96 săptămâni.

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 tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal rata HiSRC a revenit la niveluri similare cu cele observate înainte de întrerupere (56,0%).

Hidradenită supurativă la adolescenți

Nu s-au desfășurat studii clinice 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 adalimumabului 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

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate la peste 1500 de pacienți cu boala Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii controlate cu placebo, dublu oarbe, 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 de 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 de 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 studiu 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 de 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 permis după săptămâna 8.

Inducerea remisiunii și ratele răspunsului din Studiile BC I și BC II sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23: Inducerea remisie clinice și a răspunsului clinic (procentaj de pacienți)

	Studiu BC I: pacienți netratați anterior cu infliximab			Studiu BC II: pacienți tratați anterior cu 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 în perechi ale proporțiilor pentru 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. Dintre cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48% au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisie și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 24. Rezultatele remisie 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 24: Menținerea remisie clinice și a răspunsului clinic (procentaj de pacienți)

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

* p <0,001 pentru compararea în perechi a proporțiilor de adalimumab *versus* placebo

** p <0,02 pentru compararea în perechi a proporțiilor de adalimumab *versus* placebo

^a Din cei care primesc corticosteroizi la faza inițială

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 dintre 276 de pacienți din Studiul BC I și 272 dintre 777 de 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 studiul BC I și studiul 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 săptămânile 26 și 56 la pacienții din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Boala Crohn la copii și adolescenți

Adalimumab 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 boala Crohn moderată până la severă (BC), definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor >30. Este 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 răspunsului sau să aibă intoleranță la infliximab.

Toți subiecții au primit terapie de inducție deschisă la o doză bazată pe greutatea corporală inițială: 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 pentru subiecți ≥40 kg și, 80 mg și, respectiv, 40 mg pentru subiecți <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 este prezentat în Tabelul 25.

Tabelul 25: Regim de întreținere

Greutate pacient	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 26. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 27.

Tabelul 26: Remisia clinică și răspunsul clinic pentru studiul BC la copii și adolescenți 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 pe pentru comparație doză standard *versus* doză redusă.

Tabelul 27: Întreruperea în studiul BC la copii și adolescenți a administrării de corticosteroizi sau imunomodulatoare și remisia fistulei

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

¹ Valoare pe pentru comparație doză standard *versus* doză redusă.

² Terapia cu imunosupresoare poate fi întreruptă numai în sau după săptămâna 26 la alegerea investigatorului dacă subiectul respectă criteriul de răspuns clinic

³ Definită ca închiderea tuturor fistulelor care au fost drenate la nivelul inițial la cel puțin două vizite consecutive după faza inițială

Creșteri semnificative statistic (ameliorare) față de valorile inițiale în săptămânile 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.

Colită ulcerativă

În studii randomizate, dublu oarbe, controlate cu placebo, 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 de pacienți randomizați care nu au utilizat anterior tratament cu antagoniști TNF au primit fie placebo în săptămânile 0 și 2, 160 mg de adalimumab în săptămâna 0, urmate de 80 mg în săptămâna 2, fie 80 mg de adalimumab în săptămâna 0, urmate de 40 mg în săptămâna 2. După săptămâna 2, pacienții din ambele brațe cu adalimumab au utilizat 40 mg 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 de pacienți au utilizat 160 mg de adalimumab în săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 și, după aceea, 40 mg la două săptămâni și 246 de 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 cu adalimumab 160/80 mg au obținut remisie clinică *versus* placebo în săptămâna 8 într-un procentaj semnificativ mai mare din punct de vedere 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 28.

Tabelul 28: Răspuns, remisie și vindecare a mucoasei în studiul UC-II (procentaj de pacienți)

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

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

Răspunsul clinic este scăderea de la nivelul inițial în scorul Mayo ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ plus o scădere a subscorului de sângerare rectală [RBS] ≥ 1 sau o valoare RBS absolută de 0 sau 1;

* $p < 0,05$ pentru compararea în perechi a proporțiilor de adalimumab *versus* placebo

** $p < 0,001$ pentru compararea în perechi a proporțiilor de adalimumab *versus* placebo

^a Din cei care primesc corticosteroizi la faza inițială

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 adalimumabului 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 *versus* 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 *versus* 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 oarbe, controlate cu placebo (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea adalimumabului la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, neinfecțioasă, 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 a 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 *versus* pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul 29). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament *versus* placebo (vezi Figura 2).

Tabelul 29: Timpul până la apariția eșecului la tratament în studiile UV I și UV II

Analiză Tratament	N	Eșec N (%)	Timp mediu până la eșec (luni)	SR ^a	Î 95% pentru SR ^a	Valoare <i>P</i> ^b
Timpul până la apariția eșecului la tratament în sau după săptămâna 6 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 sau după săptămâna 2 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

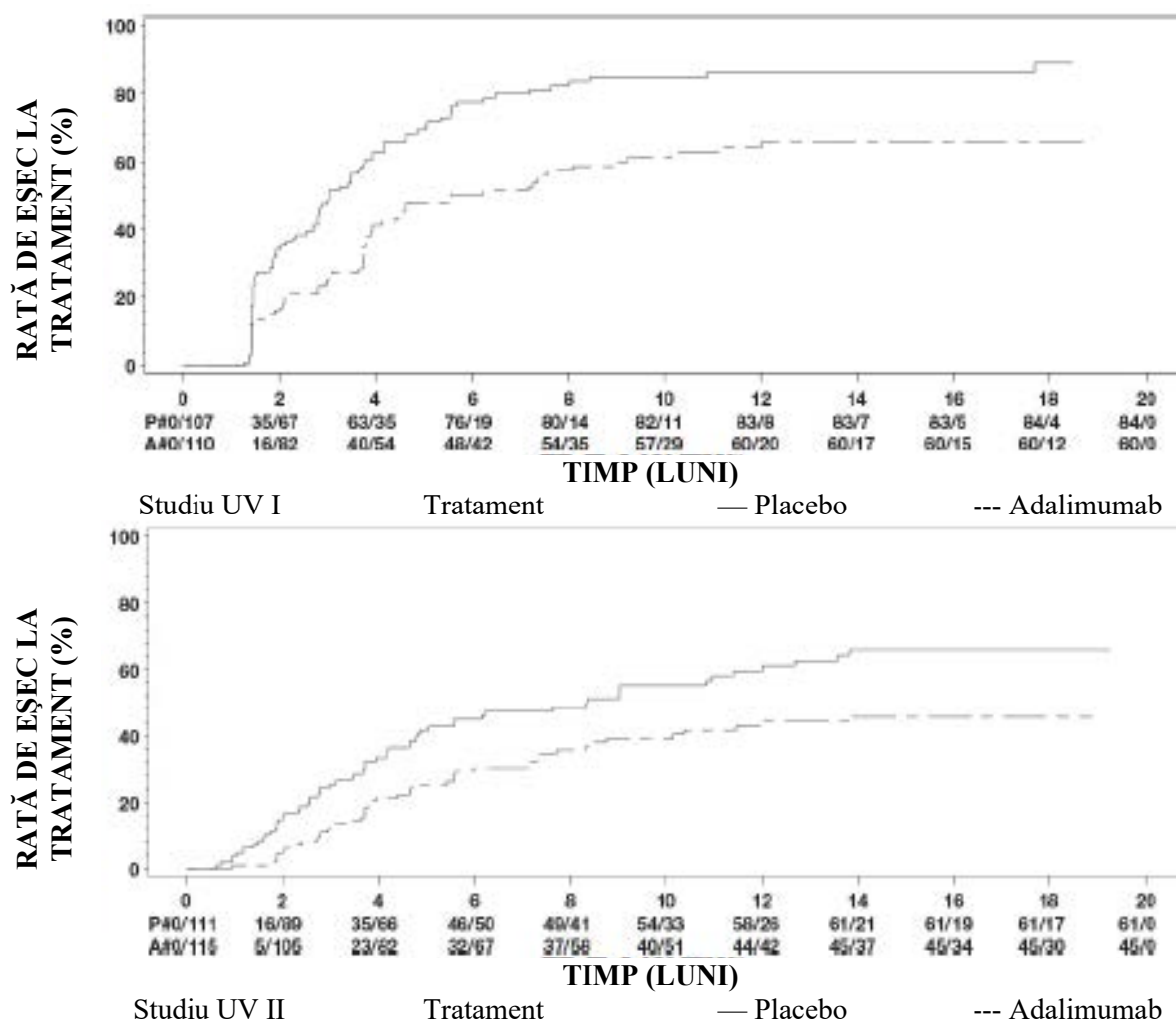
Notă: Eșecul tratamentului în sau după săptămâna 6 (Studiu UV I) ori în sau după săptămâna 2 (Studiu UV II) a fost considerat un eveniment. Abandonurile din alte motive decât eșecul tratamentului au fost cenzurate la momentul abandonului.

^a Rata de risc (RR) a adalimumabului comparativ cu placebo de la regresia riscurilor proporționale cu tratamentul ca factor.

^b Valoare *p* bilaterală din testul de tip log rank.

^c NE = neestimabil. Mai puțin de jumătate dintre subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 2: Curbe Kaplan-Meier rezumând timpul până la apariția eșecului la tratament în sau după săptămâna 6 (studiu UV I) sau săptămâna 2 (studiu UV II)



Notă: P# = Placebo (Număr de evenimente/Număr la risc); A# = adalimumab (Număr de evenimente/Număr la risc).

În studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eșecului la tratament, diferențe semnificative statistic în favoarea adalimumab *versus* 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.

Dintre 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.

Uveită la copii și adolescenți

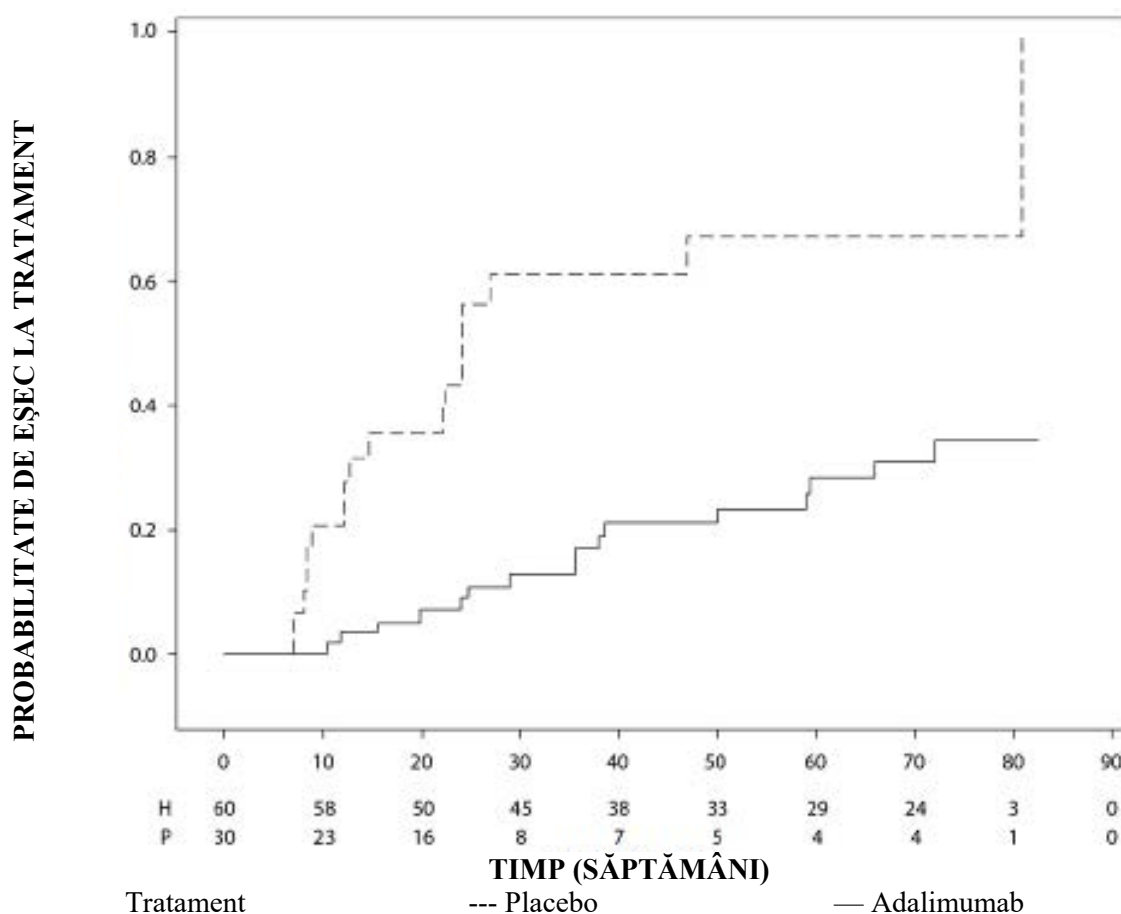
Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, pe 90 de pacienți copii cu vârsta de la 2 până la <18 ani cu AJI asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienții au primit fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau <30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau ≥ 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 (SR = 0,25 [II 95%: 0,12, 0,49]).

Figura 3: Curbe Kaplan-Meier care rezumă timpul până la apariția eșecului la tratament în studiul referitor la uveita la copii și adolescenți



Notă: P = Placebo (Număr la risc); H = adalimumab (Număr la risc)

Imunogenitate

În timpul tratamentului cu adalimumab se pot dezvolta anticorpi anti-adalimumab. 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

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de a depune rezultatele studiilor cu medicamentul de referință conținând adalimumab în unul sau mai multe subgrupuri ale populației pediatrice cu colită ulcerativă. (Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.)

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 (Vss) 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.

După administrarea subcutanată a 24 mg/m² (până la doza maximă de 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 adalimumab au fost de 6 ±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 (până la maxim 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 subcutanată 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 (până la maxim 40 mg) 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 de 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, boala 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 de adalimumab 80 mg în săptămâna 0, urmată de adalimumab 40 mg în săptămâna 2. La doza de încărcare de adalimumab

160 mg în săptămâna 0, urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2, se ating concentrații plasmatiche de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 µg/ml în timpul perioadei de inițiere. S-a observat la pacienții cu boala Crohn care au primit o doză de întreținere de 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 boala 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 µg/ml pentru pacienții cu greutatea \geq 40 kg (160/80 mg) și 10,6 \pm 6,1 µg/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 µg/ml pentru grupul cu doză standard și 3,5 \pm 2,2 µg/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, concentrațiilor serice medii (\pm DS) concentrațiilor serice ale adalimumab în săptămâna 52 au fost 15,3 \pm 11,4 µg/ml (40/20 mg, săptămânal) și de 6,7 \pm 3,5 µg/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 plasmatiche minime ale adalimumab de aproximativ 12 µg/ml. La pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat o doză de întreținere de adalimumab 40 mg la două săptămâni, s-au observat concentrații medii la starea de echilibru de aproximativ 8 µg/ml.

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.

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, boala 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 /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).

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 plasmatiche 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 µg/ml (ÎI 95%: 1 – 6 µg/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 µg/ml (ÎI 95% 0,4 – 47,6 și, respectiv, 1,9 – 10,5).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 de 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 din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate și de genotoxicitate, nu au evidențiat nici un risc special la om.

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

Glutamat monosodic
Sorbitol (E420)
Metionină
Polisorbat 80
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, 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 pen-ul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Hulio seringă preumplută sau pen-ul preumplut se poate păstra la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o perioadă de până la 14 zile. Seringă preumplută sau pen-ul preumplut trebuie protejat de lumină și aruncat dacă nu se utilizează în perioada de 14 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Hulio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Hulio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută de unică folosință cu apărătoare automată pentru ac. Seringa este realizată din plastic polimeric ciclo-olefinic și are dop (din cauciuc clorobutilic) și ac (din oțel inoxidabil) cu capac de ac (din amestec de polimeri butil/dienă și polipropilenă).

Mărimi de ambalaj:

- 1 seringă preumplută (cu 2 tamponi cu alcool)
- 2 seringi preumplute (cu 2 tamponi cu alcool)
- 6 seringi preumplute (cu 6 tamponi cu alcool)

Hulio 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut

Hulio 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut de unică folosință care conține o seringă preumplută. Seringa din interiorul pen-ului este realizată din plastic polimeric ciclo-olefinic și are dop (din cauciuc clorobutilic) și ac (din oțel inoxidabil) cu capac de ac (din amestec de polimeri butil/dienă și polipropilenă).

Mărimi de ambalaj:

- 1 pen preumplut (cu 2 tamponi cu alcool)
- 2 pen-uri preumplute (cu 2 tamponi cu alcool)
- 6 pen-uri preumplute (cu 6 tamponi 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

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Hulio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/18/1319/001
EU/1/18/1319/002
EU/1/18/1319/003

Hulio 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut

EU/1/18/1319/004
EU/1/18/1319/005
EU/1/18/1319/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 Septembrie 2018

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 CU PRIVIRE LA FURNIZARE ȘI UTILIZARE**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ÎN CEEA CE PRIVEȘTE SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Japonia

Numele și adresa fabricantilor responsabil pentru eliberarea seriei

McDermott laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
Dublin 17
Irlanda

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA FURNIZARE ȘI UTILIZARE

Medicament cu eliberare 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

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța sunt prezentate în lista de date de referință și frecvență de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c(7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ÎN CEEA CE PRIVEȘTE SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII 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 a Medicamentului;
- Ori de câte ori sistemul de management al riscului este modificat, mai ales ca urmare a unor informații noi primite care ar putea duce la o schimbare semnificativă a profilului 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 Hulio în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu privire la conținutul și formatul programului educațional, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă. Programul educațional constă într-un card de reamintire pentru pacient.

Cardurile de reamintire pentru pacienți (adulți și copii) conțin următoarele elemente importante:

- infecții grave
- tuberculoză
- cancer
- probleme ale sistemului nervos
- vaccinări

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hulio 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

O seringă preumplută a 0,4 ml conține adalimumab 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: glutamat monosodic, sorbitol (E420), metionină, polisorbitat 80, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută, 2 tamponi cu alcool

2 seringi preumplute, 2 tamponi cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

Doar pentru o singură utilizare.

Pentru utilizare la copii.

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 seringa 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**

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1319/009 cutie x 1 seringă preumplută
EU/1/18/1319/010 cutie x 2 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Hulio 20 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 BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT PE SPATELE TĂVII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hulio 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan S.A.S.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pentru informații privind păstrarea, vezi prospectul.
Doar pentru o singură utilizare
Pentru utilizare la copii

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Hulio 20 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

TEXTUL DE PE AUTOCOLANTELE DE REAMINTIRE (incluse în ambalaj)

Hulio

Marcați-vă calendarul cu autocolantele furnizate pentru a vă reaminti data următoarei doze.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – FLACON ÎN AMBALAJ SINGULAR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Hulio 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

Conține și: glutumat monosodic, sorbitol (E420), metionină, polisorbitat 80, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Soluție injectabilă**

1 flacon
1 seringă sterilă de injectare
1 ac steril
1 adaptor steril pentru flacon
2 tampoane cu alcool

[Text afișat pe tăvița din interiorul cutiei:]

Hulio
Flacon
Seringă de injectare
Ac
Adaptor pentru flacon
Prospectul produsului
Tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

Doar 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 flaconul în ambalajul original 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

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1319/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Hulio 40 mg/0,8 ml

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 – AMBALAJ MULTIPLU DE FLACOANE (CU CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hulio 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

Conține și: glutumat monosodic, sorbitol (E420), metionină, polisorbitat 80, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 2 ambalaje cu 1 flacon fiecare.

Fiecare ambalaj conține:

1 flacon

1 seringă sterilă de injectare

1 ac steril

1 adaptor steril pentru flacon

2 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

Fiecare ambalaj este pentru folosință unică

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 ambalajul original 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**

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1319/007 2 flacoane (2 cutii a câte un flacon)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Hulio 40 mg/0,8 ml

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

CUTIA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU DE FLACOANE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hulio 40 mg/0,8 ml soluție injectabilă
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Flaconul de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: glutumat monosodic, sorbitol (E420), metionină, polisorbitat 80, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon
1 seringă sterilă de injectare
1 ac steril
1 adaptor steril pentru flacon
2 tamponane cu alcool
Componentă a unui ambalaj multiplu, ne se poate vinde separat.

[Text afișat pe tăvița din interiorul cutiei:]

Hulio
Flacon
Seringă de injectare
Ac
Adaptor pentru flacon
Prospectul produsului
Tamponane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
Doar 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 flaconul în ambalajul original 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

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1319/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Hulio 40 mg/0,8 ml injecție
adalimumab
SC

2. MOD 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

Mylan

TEXTUL DE PE AUTOCOLANTELE DE REAMINTIRE (incluse în ambalaj)

Hulio

Marcați-vă calendarul cu autocolantele furnizate pentru a vă reaminti data următoarei doze.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ – SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hulio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: glutumat monosodic, sorbitol (E420), metionină, polisorbitat 80, acid clorhidric 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

6 seringi preumplute, 6 tamponane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

Doar 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 seringa în ambalajul original 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**

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1319/001 - cutie x 1 seringă preumplută

EU/1/18/1319/002 - cutie x 2 seringi preumplute

EU/1/18/1319/003 - cutie x 6 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Hulio 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 BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT PE SPATELE TĂVII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hulio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan S.A.S.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pentru informații privind păstrarea, consultați prospectul.
Doar pentru o singură utilizare

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Hulio 40 mg injecție
adalimumab
SC

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

TEXTUL DE PE AUTOCOLANTELE DE REAMINTIRE (incluse în ambalaj)

Hulio

Marcați-vă calendarul cu autocolantele furnizate pentru a vă reaminti data următoarei doze.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – PEN PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hulio 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un pen preumplut de 0,8 ml conține adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: glutumat monosodic, sorbitol (E420), metionină, polisorbitat 80, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 pen preumplut, 2 tamponi cu alcool

2 pen-uri preumplute, 2 tamponi cu alcool

6 pen-uri preumplute, 6 tamponi cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

Doar 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 pen-ul în ambalajul original 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**

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1319/004 - cutie x 1 pen preumplut
EU/1/18/1319/005 - cutie x 2 pen-uri preumplute
EU/1/18/1319/006 - cutie x 6 pen-uri preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Hulio 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 BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT PE SPATELE TĂVII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hulio 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan S.A.S.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pentru informații privind păstrarea, vezi prospectul.
Doar pentru o singură utilizare

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA PEN-ULUI PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Hulio 40 mg injecție
adalimumab
Administrare subcutanată
SC

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Mylan

TEXTUL DE PE AUTOCOLANTELE DE REAMINTIRE (incluse în ambalaj)

Hulio

Marcați-vă calendarul cu autocolantele furnizate pentru a vă reaminti data următoarei doze.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Hulio 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută adalimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de începerea utilizării de către copilul dumneavoastră a acestui medicament, deoarece 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, în legătură cu care trebuie să fiți atenționați înainte de utilizarea Hulio de către copilul dumneavoastră și în timpul tratamentului cu Hulio. Păstrați acest card de reamintire pentru pacient permanent cu dumneavoastră sau cu copilul dumneavoastră și timp de 4 luni după ultima injecție cu Hulio a 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 are orice reacție adversă, spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacție adversă nemenționată în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Hulio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizeze copilul dumneavoastră Hulio
3. Cum să utilizați Hulio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hulio
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Hulio și pentru ce se utilizează

Hulio conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului imunitar (de apărare) al organismului.

Hulio este destinat tratamentului următoarelor boli inflamatorii:

- Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrita asociată entezitei
- Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți
- Boala Crohn la copii și adolescenți
- Uveita la copii și adolescenți

Substanța activă din Hulio, adalimumab, este un anticorp monoclonal. Anticorpilor monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ținta adalimumabului este o altă proteină denumită factor de necroză tumorală (TNF α), care este implicată în sistemul imunitar (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de la TNF α , Hulio scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară este o boală inflamatorie a articulațiilor care apare de obicei în copilărie.

Hulio se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la pacienți cu vârsta de la 2 ani. Este posibil să i se administreze copilului dumneavoastră întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, așa cum este metotrexat. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Hulio pentru tratamentul artritei juvenile forma poliarticulară.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Hulio trebuie utilizat asociat cu metotrexat sau în monoterapie.

Artrita asociată entezitei

Artrita asociată entezitei este o boală inflamatorie a articulațiilor și a locurilor unde tendoanele se prind de os.

Hulio se utilizează pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de la 6 ani. Este posibil să se administreze copilului dumneavoastră întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Hulio pentru tratamentul 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.

Hulio este utilizat pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani la care medicamentele aplicate pe piele și tratamentul cu lumină UV fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Hulio este indicat pentru tratamentul bolii Crohn la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Copilului dumneavoastră i se vor administra inițial alte medicamente. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Hulio în vederea reducerii semnelor și simptomelor bolii acestora.

Uveită la copii și adolescenți

Uveita neinfecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Hulio 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 determină o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Hulio acționează prin reducerea acestei inflamații.

Copilului dumneavoastră i se vor administra inițial alte medicamente. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Hulio în vederea reducerii semnelor și simptomelor bolii acestora.

Hulio se utilizează pentru a trata:

- copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani care au uveită neinfecțioasă cronică cu inflamație care afectează partea din față a ochiului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați copilul dumneavoastră Hulio

Nu utilizați Hulio:

- Dacă copilul dumneavoastră este alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- Dacă copilul dumneavoastră are o infecție gravă, 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 spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră a avut sau are o afecțiune gravă de inimă (vezi „Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte să utilizați Hulio.

Reacție alergică

- În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă reacții alergice cu simptome precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, umflături sau o erupție cutanată, întrerupeți injecțiile cu Hulio și adresați-vă imediat medicului copilului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții adverse pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă copilul dumneavoastră are o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau o infecție a unei părți a corpului (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior), spuneți medicului copilului dumneavoastră înainte de a începe Hulio. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul copilului dumneavoastră.
- Copilul dumneavoastră poate face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Hulio. Acest risc crește dacă copilul dumneavoastră are probleme cu plămânii. Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii sau alte organisme infecțioase neobișnuite și sepsis (infecție severă în sânge).
- În cazuri rare, aceste infecții pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul copilului dumneavoastră poate recomanda să întrerupeți pentru o perioadă de timp Hulio.
- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră locuiește sau călătorește în zone unde sunt foarte frecvente infecțiile cu ciuperci (de exemplu, histoplasmoza, coccidioomicoza sau blastomicoza).
- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Copilul dumneavoastră și medicul acestuia trebuie să acorde o atenție deosebită semnelor de infecție în timp ce copilul dumneavoastră este tratat cu Hulio. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome de infecție, cum sunt febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză (TB)

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră va examina copilul dumneavoastră în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Hulo. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv istoricul medical al copilului dumneavoastră și teste de screening (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 copilului dumneavoastră dacă acesta a avut vreodată tuberculoză sau dacă copilul dumneavoastră a fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Nu utilizați Hulo dacă copilul dumneavoastră are tuberculoză activă.
- Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă copilul dumneavoastră a urmat un tratament pentru prevenirea tuberculozei.
- Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (de exemplu tuse care nu mai trece, pierdere în greutate, lipsă de energie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Virusul hepatitei B

- Spuneți-i medicului copilului dumneavoastră dacă acesta este purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă are infecție activă cu VHB sau credeți că are un risc crescut să dobândească VHB. Medicul copilului dumneavoastră va efectua teste copilului dumneavoastră pentru VHB. Adalimumabul poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă copilul dumneavoastră ia alte medicamente care inhibă sistemul imunitar, reactivarea VHB poate pune viața în pericol.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă copilul dumneavoastră este programat să efectueze intervenții chirurgicale sau dentare informați-vă medicul că acesta este sub tratament cu Hulo. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Hulo.

Boală demielinizantă

- Dacă copilul dumneavoastră are sau dezvoltă o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul izolator din jurul nervilor), cum este scleroza multiplă, medicul copilului dumneavoastră va decide dacă trebuie să fie tratat sau să continue să fie tratat cu Hulo. Spuneți imediat medicului copilului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinarea

- Anumite vaccinuri conțin forme vii, însă slăbite, de bacterii sau viruși care pot cauza infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Hulo.
- Discutați cu medicul copilului dumneavoastră înainte de administrarea oricărui vaccin.
- Este recomandat ca, dacă este posibil, copiilor să li se administreze toate vaccinările programate pentru vârsta lor înainte de a începe tratamentul cu Hulo.
- Dacă fiica dumneavoastră a primit Hulo în perioada sarcinii, copilul acesteia poate avea un risc crescut de infecții timp de până la cinci luni de la ultima doză pe care a primit-o în timpul sarcinii. Este important să-l anunțați pe medicul copilului fetei dumneavoastră și pe alți profesioniști din domeniul sănătății că fiica dumneavoastră a utilizat Hulo în timpul sarcinii, astfel ca ei să poată decide când ar trebui să primească copilul ei orice vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Este important să-i comunicați medicului dacă copilul dumneavoastră a avut sau are o afecțiune gravă a inimii. Dacă copilul dumneavoastră are insuficiență cardiacă ușoară și este tratat cu Hulio, evoluția insuficienței cardiace a copilului dumneavoastră trebuie monitorizată îndeaproape de către medic. Dacă copilul dumneavoastră dezvoltă simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (de exemplu, dificultăți la respirație sau umflare a picioarelor), adresați-vă imediat medicului copilului dumneavoastră.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care luptă împotriva infecțiilor sau ajută la oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau copilul dumneavoastră sângerează foarte ușor sau este foarte palid, anunțați imediat medicul copilului dumneavoastră. Medicul copilului dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu adalimumab sau cu alți blocanți de 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 (cancere care afectează celulele sanguine și măduva osoasă). Dacă copilul dumneavoastră utilizează Hulio, riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer poate să crească. Rareori, la unii pacienți care utilizează adalimumab s-a observat un tip specific și sever de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați, de asemenea, cu azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă acesta utilizează azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Hulio.
- În plus, au fost observate cazuri de cancer cutanat de tip non-melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă apar noi zone cu leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfomul, 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 copilului dumneavoastră dacă tratamentul cu un blocant de TNF α este adecvat pentru copilul dumneavoastră.

Boli autoimune

- În cazuri rare, tratamentul cu adalimumab poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Hulio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau ar putea să ia orice alt medicament.

Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia Hulio împreună cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept. Nu este recomandată administrarea concomitentă de Hulio și anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de apariție a infecțiilor, inclusiv infecții grave și alte potențiale interacțiuni farmacologice. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul copilului dumneavoastră

Hulio 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 medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Sarcina și alăptarea

- Fata dumneavoastră trebuie să ia în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continue să le utilizeze pe o perioadă de minim 5 luni după ultima injecție cu Hulio.
- Dacă fata dumneavoastră este gravidă, credeți că ea este gravidă sau intenționează să aibă un copil, adresați-vă medicului ei pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Hulio 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.
- Hulio poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă fata dumneavoastră primește Hulio în timpul sarcinii, copilul ei poate avea un risc mai mare să dezvolte o infecție.
- Este important să îi spuneți medicilor copilului ei și altor profesioniști din domeniul sănătății că fata dumneavoastră a utilizat Hulio în timpul sarcinii, înainte ca copilul ei să primească orice vaccin. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați „Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Hulio poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule, biciclete sau de a folosi utilaje. După administrarea de Hulio poate să apară senzația că se învârtă casa (vertij) și tulburări de vedere.

Hulio conține sodiu și sorbitol

Fiecare seringă preumplută de Hulio conține sorbitol 19,1 mg. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul copilului dumneavoastră v-a spus că acesta are intoleranță la unele glucide sau în cazul în care copilul dumneavoastră a fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o tulburare genetică rară în care o persoană nu poate descompune fructoza, discutați cu medicul copilului dumneavoastră înainte de a da acest medicament copilului dumneavoastră.

De asemenea, acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Hulio

Utilizați 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. Medicul dumneavoastră poate să prescrie altă concentrație de Hulio în cazul în care copilul dumneavoastră are nevoie de o doză diferită.

Copii cu artrită juvenilă idiopatică

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 la 17 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg:
Doza de Hulio recomandată este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult:
Doza de Hulio recomandată este de 40 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg:
Doza de Hulio recomandată este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult:
Doza de Hulio recomandată este de 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 Hulio 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 Hulio 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.

Copii și adolescenți cu boala Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg:
Doza uzuală este de 40 mg inițial (sub formă de două injecții de 20 mg într-o zi), urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 80 mg (sub formă de patru injecții a 20 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 copilului dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 20 mg săptămânal.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult:
Doza inițială uzuală este de 80 mg (sub formă de patru injecții a 20 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 opt injecții a 20 mg într-o zi sau patru injecții a 20 mg pe zi, timp de două zile consecutiv), urmată de 80 mg (sub formă de patru injecții a 20 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu uveită

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 la 17 ani cu greutatea mai mică de 30 kg
Doza uzuală de Hulio este de 20 mg la două săptămâni împreună cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 40 mg (sub formă de două injecții a 20 mg într-o zi), care poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea dozei uzuale recomandate. Hulio este recomandat pentru utilizare în asociere cu metotrexat.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult
Doza uzuală de Hulio este de 40 mg la două săptămâni împreună cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 80 mg, care poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea dozei uzuale de 40 mg la două săptămâni. Hulio este recomandat pentru utilizare în asociere cu metotrexat.

Mod și cale de administrare

Hulio se administrează prin injecție sub piele (utilizare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injecție a medicamentului Hulio sunt furnizate în Instrucțiunile de utilizare.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Hulio

Dacă injectați accidental Hulio copilului dumneavoastră mai des decât trebuie, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului și explicați acestuia că i s-a administrat mai mult Hulio decât este necesar. Luați întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul exterior de carton sau medicamentul, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Hulio

Dacă uitați să faceți o injecție copilului dumneavoastră, trebuie să administrați următoarea doză de Hulio imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați copilului dumneavoastră următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să administrați o doză.

Dacă copilul dumneavoastră a oprit utilizarea Hulio

Decizia de a opri utilizarea Hulio trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele copilului dumneavoastră pot reveni după întreruperea tratamentului.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului copilului 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 până la moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament medical urgent.

Reacțiile adverse pot apărea până la 4 luni după ultima injecție cu Hulio.

Solicitați asistență medicală urgentă în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre următoarele semne de reacție alergică sau insuficiență cardiacă:

- erupție trecătoare pe piele severă, urticarie;
- umflare a feței, a mâinilor sau a picioarelor;
- dificultăți la respirație sau la înghițire;
- dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- semne și simptome de infecție cum sunt febră, stare generală de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare, senzație de slăbiciune sau oboseală sau tuse;
- simptome de tulburări nervoase precum furnicături, amorțeală, vedere dublă sau slăbiciune a mâinilor sau picioarelor;
- semne de cancer de piele precum o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă;
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Semnele și simptomele descrise mai sus pot fi reacțiile adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea adalimumabului.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de injectare (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, infecție la nivelul gâtului, pneumonie);

- dureri de cap;
- dureri abdominale;
- greață și vărsături;
- erupție cutanată;
- dureri musculare și osoase.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții ale pielii (inclusiv celulită și zona zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și absces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice ușoare (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- compresia rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul regiunii inferioare a coloanei vertebrale și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație sau umflare a ochilor/pleoapelor;
- vertij (senzație de învârtire a încăperii);
- senzație că inima bate repede;
- hipertensiune arterială;
- înroșire a pielii;
- hematom (colectare de sânge în afara vaselor de sânge);
- tuse;
- astm bronșic;
- scurtarea respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- indigestie, balonare, arsuri la stomac;
- aciditate/reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- vânățai;
- erupție cutanată însoțită de mâncărime;
- mâncărimi, inflamație a pielii (inclusiv eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare
- transpirații abundente;
- căderea părului;
- psoriazis nou sau agravat (piele roșie, solzoasă);
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem (umflătură);
- febră;

- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- vindecare lentă a rănilor.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- 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 a intestinului gros);
- cancer;
- limfom (cancer care afectează sistemul limfatic);
- melanom;
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămâni, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor (tremur);
- neuropatie (afecțiune a nervilor);
- accident vascular cerebral;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- bătăi neregulate ale inimii;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamația unei vene și cheag pe venă, obstrucția unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- lichid excesiv în jurul plămânului;
- inflamația pancreasului;
- dificultate la înghițire;
- umflarea feței (edem al feței);
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumulare de grăsime în celulele hepatice)
- transpirații nocturne;
- cicatrizare;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamații la nivelul pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și al altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- inflamații.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacție alergică severă însoțită de șoc;
- scleroză multiplă ;
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului);
- perforație intestinală (orificiu în intestin);

- hepatită (inflamație a ficatului);
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție cutanată);
- edem al feței (umflătură a feței) asociat cu reacții alergice;
- 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);
- 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;
- erupții cutanate agravate cu slăbiciune musculară.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului 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](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hulio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie 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), o seringă preumplută Hulio poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) o perioadă de maximum 14 zile - asigurați-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringă preumplută **trebuie să fie utilizată în termen de 14 zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată seringă preumplută din frigider și data la care aceasta 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 Hulio

- Substanța activă este adalimumab.
- Celelalte componente sunt glutamat monosodic, sorbitol, metionină, polisorbat 80, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 – Hulio conține sodiu și sorbitol).

Cum arată Hulio și conținutul ambalajului

Hulio 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 20 mg dizolvat în 0,4 ml de soluție transparentă sau ușor opalescentă, incoloră sau galben-maronie pală.

Seringa preumplută de Hulio este o seringă din plastic cu dop și un ac cu capac de ac. Fiecare cutie conține 1 sau 2 seringi preumplute cu 2 tamponi cu alcool. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Hulio este disponibil și sub formă de flacon pentru utilizare la copii și adolescenți sau de pen preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

Fabricantul

McDermott laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
Dublin 17
Irlanda

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: +45 28116932

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 9891 777

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan Medical S.A.S
Tel: +33 1 56 64 10 70

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tlf. +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 22207700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

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

Instrucțiuni de utilizare

Citiți cu atenție instrucțiunile și urmați-le pas cu pas. Medicul copilului dumneavoastră, asistentul medical sau alt profesionist din domeniul sănătății vă va arăta tehnica injectării seringii preumplute Hulio. Întrebați medicul copilului dumneavoastră sau asistentul medical dacă este ceva ce nu înțelegeți.

Nu îi permiteți copilului dumneavoastră să își autoadministreze injecția până când nu înțelege cum trebuie pregătită și realizată injecția. După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

Fiecare seringă preumplută este pentru o singură utilizare și conține o doză de adalimumab de 20 mg.

Nu amestecați niciun alt medicament cu soluția de Hulio.

Pentru a vă ajuta să vă amintiți în ce zi (zile) trebuie injectat Hulio, poate fi util să vă notați într-un calendar sau într-un jurnal.

Înainte de a începe

Găsiți o zonă liniștită cu o suprafață de lucru bine luminată, curată și plană și colectați toate consumabilele de care veți avea nevoie pentru a vă autoadministra sau pentru a vi se administra injecția.

Consumabilele de care aveți nevoie:

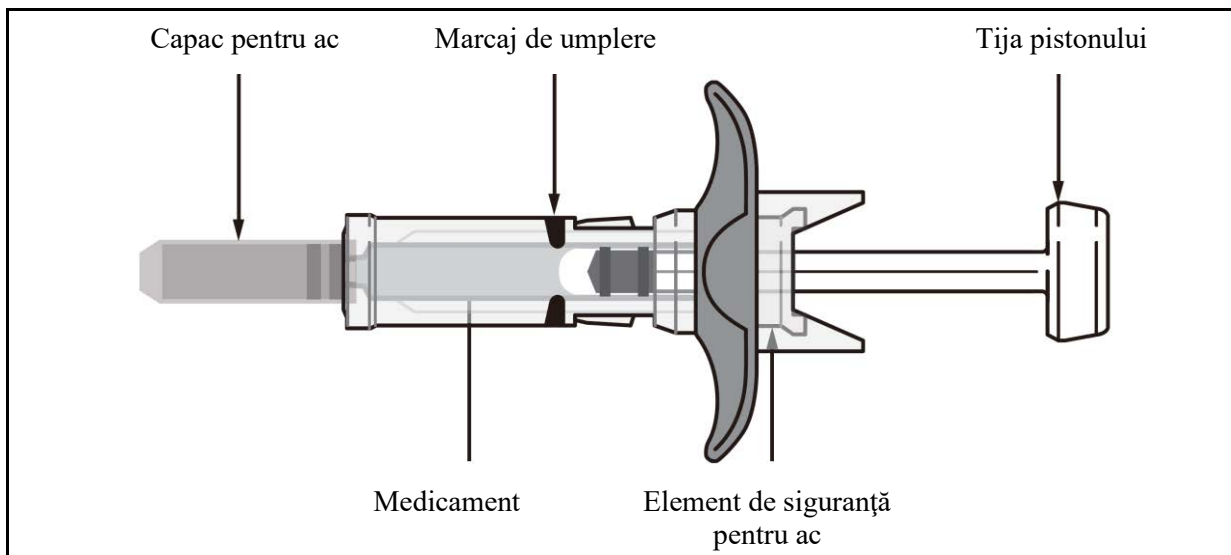
- 1 seringă preumplută
- 1 tampon cu alcool
- 1 container pentru deșeuri ascuțite (neinclus în ambalajul de Hulio)
- 1 tampon de tifon sau de vată (neinclus în ambalajul de Hulio)

Dacă nu aveți toate consumabilele de care aveți nevoie, adresați-vă asistentului medical sau farmacistului.

Pregătirea seringii preumplute

Seringile preumplute trebuie păstrate în frigider (între 2 °C și 8 °C).

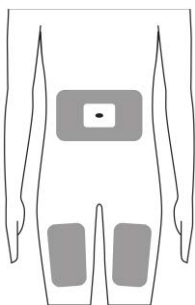
- Scoateți o singură seringă preumplută din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de a intenționa să o utilizați pentru a permite conținutului să ajungă la temperatura camerei.
 - NU utilizați alte surse de căldură, precum un cuptor cu microunde sau apă caldă, pentru a încălzi seringa.
 - NU puneți seringa înapoi în frigider după ce a ajuns la temperatura camerei.
- Verificați data de expirare imprimată pe seringă.
 - NU utilizați seringa după data de expirare.
- Verificați seringa pentru a vă asigura că medicamentul este la sau aproape de marcajul de umplere (este posibil să fie nevoie să o agitați ușor pentru a vedea lichidul) și că lichidul este limpede, incolor și fără particule.
 - NU utilizați seringa dacă medicamentul nu este aproape de marcajul de umplere.
 - NU utilizați seringa dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau particule.



Pașii injectării

Urmați pașii de mai jos cu atenție de fiecare dată când folosiți seringă preumplută Hulo:

Pasul 1 – Alegeți și pregătiți locul de injectare



Abdomen sau coapse

Seringa preumplută Hulo este pentru injectare subcutanată. Aceasta trebuie injectată în coapsă sau abdomen.

Trebuie să rotiți și să schimbați locul de injectare de fiecare dată, rămânând la cel puțin 3 cm de locul folosit anterior.

Dacă injectați în abdomen, alegeți un loc care este la cel puțin 5 cm distanță de buric.

- NU injectați în piele care este roșie, tare, cu vânătăi sau sensibilă.
- NU injectați în cicatrice sau vergeturi.
- În cazul în care copilul dumneavoastră are psoriazis, NU injectați în zone cutanate ridicate, groase, roșii sau solzoase ori în leziuni.
- NU injectați prin haine. Suflecați orice îmbrăcăminte care poate interfera cu locul de injectare.

Pasul 2 – Spălați-vă mâinile

Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun.

Pasul 3 – Pregătiți locul de injectare

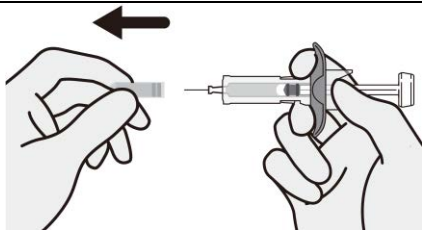
Ștergeți pielea la locul de injectare ales cu un tampon cu alcool.

- Așteptați ca pielea să se usuce singură; nu o uscați suflând peste ea.
- NU atingeți din nou această zonă înainte de injectare.

Pasul 4 – Îndepărtați capacul acului

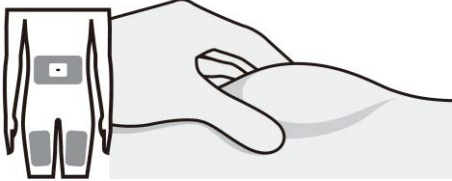
Trageți apărătoarea acului direct de pe seringă. Din ac pot ieși câteva picături de lichid; acest lucru este normal. Este normal, de asemenea, să vedeți bule de aer.

- NU îndepărtați apărătoarea acului până când nu sunteți pregătit să injectați.



- NU răsuciți sau îndoiiți apărătoarea acului în timp ce o îndepărtați deoarece puteți deteriora acul.
- NU atingeți sau trageți înapoi pistonul în niciun moment.
- NU reacoperiți sau atingeți acul cu degetele și NU lăsați acul să atingă nimic.
- NU eliminați nicio bulă de aer.
- NU utilizați seringă preumplută dacă este scăpată după îndepărtarea capacului.

Pasul 5 – Strângeți și țineți strâns locul de injectare



Strângeți ușor zona de injectare pentru a crea o suprafață ridicată și țineți ferm zona respectivă.

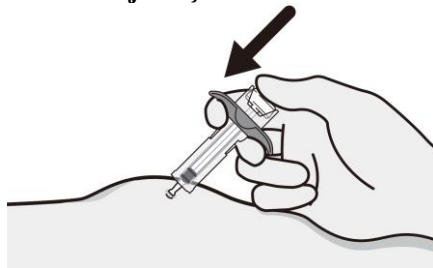
Pasul 6 – Introduceți acul în locul de injectare



La un unghi de 45° față de locul de injectare, utilizați o mișcare rapidă și scurtă de înfigere și introduceți acul în locul de injectare.

Aveți grijă să introduceți acul astfel încât să nu injectați în degetele cu care țineți locul de injectare.

Pasul 7 – Injectați Hulo

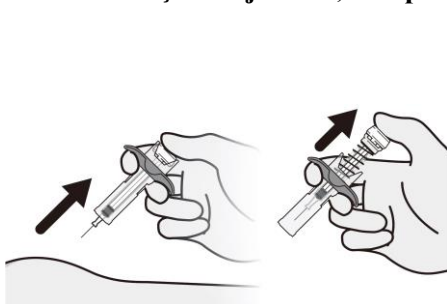


După ce acul este complet introdus, eliberați pielea strânsă.

Împingeți încet pistonul complet în jos până când **este injectat tot medicamentul** și seringă este goală.

- Dacă pistonul nu este apăsat până la capăt, elementul de siguranță nu se va activa după aceea pentru a acoperi acul.
- NU mișcați, răsuciți sau rotiți seringă în timpul injectării.

Pasul 8 – Sfârșitul injectării, îndepărtați seringă



Trageți seringă din locul de injectare la același unghi cu cel de introducere și luați degetul mare de pe piston.

Fiecare seringă preumplută are un element de siguranță; acesta va retrage și va acoperi acul după eliberarea pistonului. Dacă acul nu s-a retras, plasați cu grijă seringă folosită într-un container pentru obiecte ascuțite pentru a evita rănirea.

După injecție, dacă apare o ușoară sângerare la locul de injectare, apăsați ușor pe piele cu un tampon de tifon sau vată timp de câteva secunde – NU masați locul de injectare. Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un plastru.

Pasul 9 – Aruncați seringă și capacul

Aruncați seringă folosită și capacul într-un container pentru deșeuri ascuțite aprobat.

Consultați-vă cu furnizorul dumneavoastră de asistență medicală pentru instrucțiuni cu privire la modul în care să aruncați în mod corespunzător un container pentru deșeuri ascuțite.

- NU refolosiți seringă.
- NU reacoperiți acul.
- NU aruncați containerul pentru obiecte ascuțite în pubela dumneavoastră de uz casnic.
- NU reciclați containerul pentru deșeuri ascuțite.
- Nu lăsați niciodată containerul pentru obiecte ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.



Prospect: Informații pentru pacient

Hulio 40 mg/0,8 ml soluție injectabilă adalimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să administrați copilului dumneavoastră acest medicament, deoarece acesta conține informații importante pentru el/ea.

- 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 Hulio și în timpul tratamentului cu Hulio. Păstrați acest card de reamintire pentru pacient permanent cu dumneavoastră/copilul dumneavoastră și timp de 4 luni după ultima injecție cu Hulio a 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.
- În cazul în care copilul dumneavoastră are orice reacție adversă, spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacție adversă nemenționată în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Hulio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a administra copilului dumneavoastră Hulio
3. Cum să utilizați Hulio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hulio
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Hulio și pentru ce se utilizează

Hulio conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului imunitar (de apărare) al organismului.

Hulio este destinat tratamentului următoarelor boli inflamatorii:

- artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară, la copii și adolescenți cu vârsta de 2 – 17 ani;
- artrită asociată entezitei la copii și adolescenți cu vârsta de 6 – 17 ani;
- boala Crohn la copii și adolescenți cu vârsta de 6 – 17 ani;
- psoriazis în plăci la copii și adolescenți cu vârsta de 4 – 17 ani;
- hidradenită supurativă la adolescenți cu vârsta de 12 – 17 ani;
- uveită neinfecțioasă cronică la copii și adolescenți cu vârsta de 2 – 17 ani care afectează partea din față a ochiului.

Substanța activă din Hulio, adalimumab, este un anticorp monoclonal. Anticorpilor monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ținta adalimumabului este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNF α), care este implicată în sistemul imunitar (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea la TNF α , Hulio scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care, de obicei, apar prima dată în copilărie.

Hulio 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 să se administreze copilului dumneavoastră întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Hulio în vederea tratării artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară sau artritei asociată entezitei.

Boala Crohn la copii și adolescenți

Boala Crohn este o afecțiune inflamatoare a tractului digestiv.

Hulio se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn la copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani. Copilului dumneavoastră i se va administra inițial alte medicamente. În cazul în care copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Hulio în vederea reducerii semnelor și simptomelor bolii Crohn.

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Psoriazisul în plăci este o afecțiune inflamatorie a pielii care cauzează apariția de zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. De asemenea, psoriazisul în plăci poate afecta 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 producere crescută de celule ale pielii.

Hulio este utilizat pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani la care medicamentele aplicate pe piele și tratamentul cu lumină UV fie nu au avut rezultate foarte bune, fie nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă la adolescenți

Hidradenita supurativă (uneori numită „acnee inversă”) este o afecțiune inflamatorie de lungă durată și, adesea, dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminențe tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub săni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Hulio se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani. Hulio poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil ca pacienților să li se administreze inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, pacienților li se va administra Hulio.

Uveită neinfecțioasă care afectează partea din față a ochiului

Uveita neinfecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Această inflamație poate determina o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Hulio acționează prin reducerea acestei inflamații.

Hulio se utilizează pentru tratarea copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani care au uveită neinfecțioasă cronică cu inflamație care afectează partea din față a ochiului.

2. Ce trebuie să știți înainte de a administra Hulio copilului dumneavoastră

Nu administrați Hulio

- În cazul în care copilul dumneavoastră este alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- În cazul în care copilul dumneavoastră are o infecție severă, inclusiv tuberculoză (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
În cazul în care copilul dumneavoastră are insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care copilul dumneavoastră a avut sau are o afecțiune gravă a inimii (vezi „Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Hulio

Reacții alergice

În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Hulio și adresați-vă imediat medicului copilului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă copilul dumneavoastră are o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau o infecție a unei părți a corpului (de exemplu, o ulceră a membrului inferior), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Hulio. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul copilului dumneavoastră.
- Copilul dumneavoastră poate face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Hulio. Dacă copilul dumneavoastră are probleme cu plămânii, acest risc crește. Aceste infecții pot fi grave, inclusiv tuberculoză, infecții cauzate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii ori alte organisme infecțioase neobișnuite și sepsis (otrăvire a sângelui). În rare cazuri, aceste infecții pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă acesta are simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Este posibil ca medicul copilului dumneavoastră să recomande întreruperea temporară a tratamentului cu Hulio.

Tuberculoză (TB)

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră va examina copilul dumneavoastră, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Hulio. Această examinare va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical al copilului și teste de screening (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 copilului dumneavoastră dacă acesta a avut vreodată tuberculoză sau dacă el/ea 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 copilului dumneavoastră.

Călătorii/infecții recurente

- Spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone unde infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza, sunt frecvente.
- Spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.

Virusul hepatitei B

- Spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră este purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă are hepatită B activă sau credeți că el/ea are un risc crescut să dobândească VHB. Medicul copilului dumneavoastră trebuie să efectueze teste copilului dumneavoastră pentru VHB. Adalimumabul poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special în cazul în care copilul dumneavoastră ia alte medicamente care scad sistemul imunitar, reactivarea infecției cu VHB poate amenința viața.

Proceduri chirurgicale sau stomatologice

- Dacă copilul dumneavoastră este programat pentru intervenții chirurgicale sau dentare, spuneți medicului copilului dumneavoastră că acesta ia Hulio. Medicul poate recomanda temporar oprirea tratamentului cu Hulio.

Boală demielinizantă

- Dacă copilul dumneavoastră are sau dezvoltă o boală demielinizantă (o boală care afectează stratul izolator din jurul nervilor) cum este scleroza multiplă, medicul copilului dumneavoastră va decide dacă el/ea trebuie să fie tratat/tratată sau să continue tratamentul cu Hulio. Spuneți imediat medicului copilului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome precum modificarea vederii, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinarea

- Anumite vaccinuri conțin forme vii, însă slăbite, de bacterii sau viruși care pot cauza infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Hulio.
- Discutați cu medicul copilului dumneavoastră înainte de administrarea oricărui vaccin.
- Este recomandat ca, dacă este posibil, copiilor să li se administreze toate vaccinările programate pentru vârsta lor înainte de a începe tratamentul cu Hulio.
- În cazul în care ați primit Hulio în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de până la cinci luni de la ultima doză pe care ați primit-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Hulio în timpul sarcinii pentru ca aceștia să poată decide când ar trebui să i se administreze copilului dumneavoastră orice vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Este important să-i comunicați medicului dacă copilul dumneavoastră a avut sau are o afecțiune gravă a inimii. Dacă copilul dumneavoastră are insuficiență cardiacă ușoară și este tratat cu Hulio, evoluția insuficienței sale cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medic. Dacă copilul dumneavoastră dezvoltă simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (de exemplu, dificultăți la respirație sau umflarea a picioarelor), adresați-vă imediat medicului copilului dumneavoastră.

Febră, vânătăi, sângerare sau paloare a feței

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care luptă împotriva infecțiilor sau ajută copilul dumneavoastră la oprirea sângerărilor. Dacă apar febră

persistență, vânătaii sau copilul dumneavoastră sângerează foarte ușor sau este foarte palid, anunțați imediat medicul copilului dumneavoastră. Medicul copilului dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu adalimumab sau cu alți blocanți de 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 (cancere care afectează celulele sanguine și măduva osoasă). Dacă copilul dumneavoastră utilizează Hulio, riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer poate să crească. Rareori, la unii pacienți care utilizează adalimumab s-a observat un tip specific și sever de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați, de asemenea, cu azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă acesta utilizează azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Hulio.
- În plus, au fost observate cazuri de cancer cutanat de tip non-melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă apar noi zone cu leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfomul, 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 copilului dumneavoastră dacă tratamentul cu un blocant de TNF α este adecvat pentru copilul dumneavoastră.

Hulio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau ar putea să ia orice alt medicament.

Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia Hulio împreună cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept. Nu este recomandată administrarea concomitentă de Hulio și anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de apariție a infecțiilor, inclusiv infecții grave și alte potențiale interacțiuni farmacologice. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul copilului dumneavoastră.

Hulio 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) steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Sarcina și alăptarea

- Fata dumneavoastră trebuie să ia în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continue să le utilizeze pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Hulio.
- Dacă fata dumneavoastră este gravidă, credeți că ea este gravidă sau intenționează să aibă un copil, adresați-vă medicului ei pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Hulio 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 Hulio.
- Hulio poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă fata dumneavoastră a utilizat adalimumab în perioada sarcinii, copilul ei poate avea un risc crescut de infecție.
- Este important să îi spuneți medicului copilului ei și altor profesioniști din domeniul sănătății că fata dumneavoastră a utilizat Hulio în timpul sarcinii, înainte ca copilul ei să primească orice vaccin. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați „Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Hulio poate influența în mică măsură capacitatea copilului dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete sau de a folosi utilaje. După administrarea de Hulio poate să apară senzația că se învârtă casa și tulburări de vedere.

Hulio conține sodiu și sorbitol

Fiecare flacon de Hulio conține sorbitol 38,2 mg. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul copilului dumneavoastră v-a spus că acesta are intoleranță la unele glucide sau în cazul în care copilul dumneavoastră a fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o tulburare genetică rară în care o persoană nu poate descompune fructoza, discutați cu medicul copilului dumneavoastră înainte de a da acest medicament copilului dumneavoastră.

De asemenea, acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică, practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Hulio

Utilizați 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. Medicul dumneavoastră poate să prescrie altă concentrație de Hulio în cazul în care copilul dumneavoastră are nevoie de o doză diferită.

Copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 la 17 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg:
Doza de Hulio recomandată este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult:
Doza de Hulio recomandată este de 40 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg:
Doza de Hulio recomandată este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult:
Doza de Hulio recomandată este de 40 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu boala Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 – 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 funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 20 mg săptămânal.

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 – 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult:
Doza inițială uzuală 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 pe zi, timp de două zile consecutiv), 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 funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate să crească dozajul la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii sau adolescenți cu psoriazis în plăci

Copii și adolescenți cu vârsta de 4 – 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg:

Doza de Hulio recomandată este o doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg o săptămână mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de 4 – 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult:

Doza recomandată de Hulio este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg o săptămână mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Adolescenți cu hidradenită supurativă (cu vârsta de 12 – 17 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg)

Doza recomandată de Hulio este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o singură zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

În timpul tratamentului cu Hulio, se recomandă spălarea zilnică cu un antiseptic a zonelor afectate ale copilului dumneavoastră.

Copii și adolescenți cu uveită neinfecțioasă cronică

Copii și adolescenți cu vârsta de 2 – 17 ani cu greutatea mai mica de 30 kg:

Doza uzuală de Hulio 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 recomandată uzuală.

Copii și adolescenți cu vârsta de 2 – 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult:

Doza uzuală de Hulio 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.

Pentru pacienții cărora li s-a prescris o doză completă de 40 mg de Hulio, sunt disponibile la farmacist și pen-uri preumplute de 40 mg și seringi preumplute de 40 mg.

Mod și cale de administrare

Hulio se administrează prin injecție sub piele (utilizare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injecție a medicamentului Hulio sunt furnizate în Instrucțiunile de utilizare.

Dacă utilizați mai mult Hulio decât trebuie

Dacă injectați accidental Hulio copilului dumneavoastră mai des decât trebuie, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului și explicați acestuia că ei/lui i s-a administrat mai mult Hulio decât este necesar. Luați întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Hulio

Dacă uitați să vă faceți copilului dumneavoastră o injecție, trebuie să injectați următoarea doză de Hulio imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați copilului dumneavoastră următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să administrați o doză.

Dacă copilul dumneavoastră a oprit utilizarea Hulio

Decizia de a opri utilizarea Hulio trebuie să se discute cu medicul copilului dumneavoastră. Simptomele copilului dumneavoastră pot reveni după întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice alte întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului copilului 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 până la moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament medical urgent.

Reacțiile adverse pot apărea timp de până la 4 luni sau mai mult după ultima injecție cu Hulio.

Solicitați asistență medicală urgentă în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre următoarele semne de reacție alergică sau insuficiență cardiacă:

- erupție trecătoare pe piele severă, urticarie
- umflare a feței, mâinilor sau picioarelor;
- dificultăți la respirație sau la înghițire;
- dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor;
- paloare a feței, amețeli, febră persistentă, apariția foarte ușor a vânătăilor sau sângerărilor.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- semne și simptome de infecție cum sunt febră, stare generală de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare, senzație de slăbiciune sau oboseală sau tuse;
- simptome de tulburări nervoase precum furnicături, amorțeală, vedere dublă sau slăbiciune a mâinilor sau picioarelor;
- semne de cancer de piele precum o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă;
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine precum febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Semnele și simptomele descrise mai sus pot fi reacțiile adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea adalimumabului:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de injectare (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, infecție la sinusuri, infecție la nivelul gâtului, pneumonie);
- rezultate anormale ale testelor de sânge;
- dureri de cap;
- dureri abdominale (de burtă);
- greață și vărsături;
- erupție cutanată;
- dureri osoase și musculare.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții ale pielii (inclusiv celulită și zona zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer de piele;
- reacții alergice ușoare (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- compresia rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul regiunii inferioare a coloanei vertebrale și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație sau umflare a ochilor/pleoapelor;
- vertij (senzație de învârtire a încăperii);
-
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială crescută;
- înroșire a pielii;
- hematom (colectare de sânge în afara vaselor de sânge);
- tuse;
- astm;
- scurtarea respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- indigestie, balonare, arsuri la stomac;
- aciditate/reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- vânătăi;
- erupție cutanată însoțită de mâncărime;
- mâncărimi, inflamație a pielii (inclusiv eczemă);
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- psoriazis nou sau agravat (piele roșie, solzoasă);
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- probleme la rinichi;
- dureri de piept;
- edem (umflătură);
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- vindecare lentă a rănilor.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- 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 a intestinului gros);
- cancer;
- limfom (cancer al sistemului limfatic);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămâni, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent sub forma afecțiunii denumite sarcoidoză);
- vasculită (inflamare a vaselor de sânge);
- tremor (tremur);
- neuropatie (leziuni ale nervilor);
- accident vascular cerebral;
- pierdere a auzului, zgomote în urechi;
- bătăi neregulate ale inimii;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj într-o arteră pulmonară);
- lichid excesiv în jurul plămânului;
- inflamație a pancreasului;
- dificultate la înghițire;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumulare de grăsime în celulele hepatice);
- transpirații nocturne;
- cicatrizare;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamații la nivelul pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- Inflamații.

Rare (pot afecta până la 1 din 1.000 de persoane):

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacție alergică severă însoțită de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (de exemplu, inflamația nervilor optici la nivelul ochiului și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului);
- infarct miocardic (oprirea pompării sângelui de către inimă);
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului);
- perforație intestinală (orificiu în intestin);
- hepatită (inflamație a ficatului);
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson;
- edem al feței (umflătură a feței) asociat cu reacții alergice;
- erupții inflamatorii la nivelul pielii;
- sindrom similar 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);
- 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;
- erupții cutanate agravate cu slăbiciune musculară.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră are orice reacție adversă spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacție adversă nementionată în acest prospect.

De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare specificat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hulio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/cutie 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 Hulio

- Substanța activă este adalimumab
- Celelalte componente sunt glutamat monosodic, sorbitol, metionină, polisorbitat 80, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 – Hulio conține sodiu și sorbitol).

Cum arată Hulio și conținutul ambalajului

Hulio 40 mg soluție injectabilă în flacon este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 40 mg dizolvat în 0,8 ml de soluție transparentă sau ușor opalescentă, incoloră sau galben-maronie pală.

Flaconul de Hulio este un flacon din sticlă cu dop din cauciuc. Hulio se livrează sub formă de ambalaje care conțin 1 sau 2 cutii. Fiecare cutie conține 1 flacon, 1 seringă sterilă de injectare, 1 ac steril, 1 adaptor steril pentru flacon și 2 tampoane cu alcool.

Hulio este disponibil și sub formă de seringă preumplută sau pen preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

Fabricantul

McDermott laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
Dublin 17
Irlanda

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: +45 28116932

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 9891 777

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan Medical S.A.S
Tel: +33 1 56 64 10 70

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tlf. +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 22207700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>.

Alte surse de informații

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

Instrucțiuni de utilizare

Citiți cu atenție instrucțiunile și urmați-le pas cu pas. Medicul copilului dumneavoastră, asistentul medical sau alt profesionist din domeniul sănătății vă va arăta cum să pregătiți injecția și cum să o administrați copilului dumneavoastră. De asemenea, vă vor spune cantitatea prescrisă (volumul).

Nu încercați să administrați copilului dumneavoastră o injecție până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie să faceți acest lucru. După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau o persoană care vă îngrijește.

Fiecare flacon conține o doză de 40 mg de adalimumab.

Nu amestecați niciun alt medicament în aceeași seringă sau același flacon cu soluția de Hulio.

Pentru a vă ajuta să vă amintiți în ce zi (zile) trebuie injectat Hulio, poate fi util să vă notați într-un calendar sau într-un jurnal.

Înainte de a începe

Asigurați-vă că știți care este cantitatea prescrisă. Dacă nu știți asta, **OPRIȚI-VĂ AICI** și întrebați-l pe medicul copilului dumneavoastră.

Găsiți o zonă liniștită cu o suprafață de lucru bine luminată, curată și plană și colectați toate consumabilele de care aveți nevoie pentru a administra injecția.

Consumabilele de care aveți nevoie:

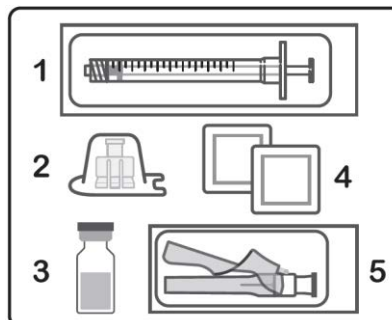
- 1 cutie de Hulio flacon pentru utilizare la copii și adolescenți
- 1 container pentru deșeuri ascuțite (neinclus în ambalajul de Hulio)
- 1 tampon de tifon sau de vată (neinclus în ambalajul de Hulio)

Dacă nu aveți toate consumabilele de care aveți nevoie, adresați-vă asistentului medical sau farmacistului.

Pregătirea injecției de Hulio

Fiecare cutie cu un singur flacon de Hulio va conține:

- 1 seringă (1)
- 1 adaptor pentru flacon (2)
- 1 flacon de Hulio soluție (3)
- 2 tampoane cu alcool (4)
- 1 ac (5)



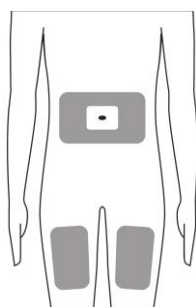
Ambalajele de Hulio trebuie păstrate în frigider (între 2 °C și 8 °C) până când sunt necesare pentru utilizare.

- Scoateți o cutie cu un singur flacon din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de a intenționa să-l utilizați pentru a permite conținutului să ajungă la temperatura camerei. Dacă în ambalajul de Hulio mai există o a doua cutie pentru injecția următoare, puneți-o imediat înapoi în frigider.
 - NU utilizați alte surse de căldură, precum un cuptor cu microunde sau apă caldă, pentru a încălzi flaconul.
 - NU puneți flaconul înapoi în frigider după ce a ajuns la temperatura camerei.
- Verificați data de expirare imprimată pe flacon.
 - NU utilizați flaconul după data de expirare.
- Verificați dacă soluția din flacon este limpede, incoloră și fără particule.
 - NU utilizați flaconul dacă soluția este tulbură, prezintă modificări de culoare sau particule.

Pașii injectării

Urmați pașii de mai jos cu atenție de fiecare dată când injectați Hulio:

Pasul 1 – Alegeți și pregătiți locul de injectare



Abdomen sau coapse

Hulio este pentru injectare subcutanată. Acesta trebuie injectat în coapsă sau abdomen.

Trebuie să rotiți și să schimbați locul de injectare de fiecare dată, rămânând la cel puțin 3 cm de locul folosit anterior.

Dacă injectați în abdomen, alegeți un loc care este la cel puțin 5 cm distanță de buric.

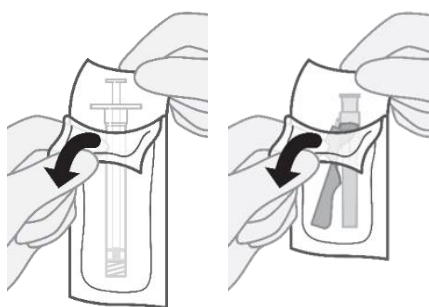
- NU injectați în piele care este roșie, tare, cu vânătăi sau sensibilă.
- NU injectați în cicatrice sau vergeturi.
- În cazul în care copilul dumneavoastră are psoriazis, NU injectați în zone cutanate ridicate, groase, roșii sau solzoase ori în leziuni.
- NU injectați prin haine. Suflecați orice îmbrăcăminte care poate interfera cu locul de injectare.

Pasul 2 – Spălați-vă mâinile

Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun.

Pregătirea dozei de Hulio pentru injectare

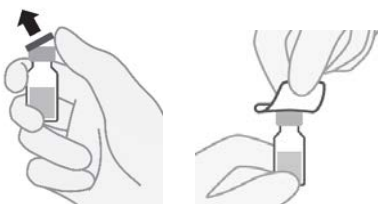
Pasul 3 – Deschideți parțial ambalajul seringii și al acului



Desfaceți parțial ambalajul seringii de la capătul cel mai apropiat de tija albă a pistonului. Desfaceți plasticul transparent doar atât cât este necesar pentru a expune tija albă a pistonului, însă NU scoateți seringă din ambalaj.

Desfaceți parțial ambalajul acului de la capătul cel mai apropiat de conectorul galben al seringii. Desfaceți plasticul transparent doar cât este necesar pentru a expune conectorul galben, însă NU scoateți acul din ambalaj.

Pasul 4 – Îndepărtați capacul flaconului și ștergeți dopul flaconului

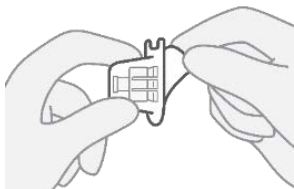


Ridicați capacul alb din plastic al flaconului pentru a expune dopul flaconului.

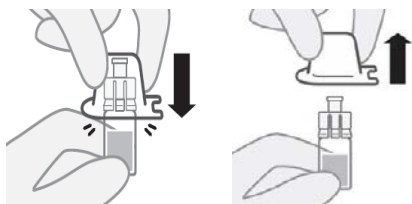
Utilizați unul dintre tamponurile cu alcool pentru a șterge dopul și apoi așezați flaconul pe o suprafață plană.

- NU atingeți dopul flaconului după ce a fost curățat cu tamponul de alcool.

Pasul 5 – Atașați adaptorul pentru flacon la flacon



Desfaceți capacul ambalajului adaptorului pentru flacon, însă **NU** scoateți adaptorul din ambalaj.

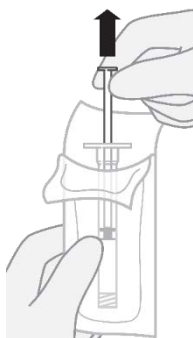


Atașați adaptorul pentru flacon, aflat încă în ambalajul transparent, la dopul flaconului împingând adaptorul peste flacon până când adaptorul se fixează în poziție.

Atunci când sunteți siguri că adaptorul este atașat la flacon, îndepărtați ambalajul.

Așezați cu grijă flaconul conectat la adaptorul pentru flacon pe suprafața de lucru plană. Aveți grijă să nu cadă.

Pasul 6 – Trageți pistonul până la doza + 0,1 ml

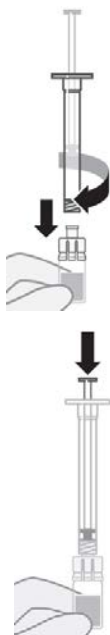


Țineți ambalajul seringii și trageți **ÎNCET** pistonul alb până la 0,1 ml peste doza prescrisă (de exemplu, dacă doza prescrisă este de 0,5 ml, trageți tija albă a pistonului până la 0,6 ml).

NU trageți complet tija albă a pistonului din seringă.

- Dacă tija albă a pistonului alb este scoasă complet din seringă, aruncați seringă și contactați furnizorul de Hulario pentru a vă înlocui seringă. **NU** încercați să reintroduceți tija albă a pistonului.

Pasul 7 – Atașați seringă la adaptorul pentru flacon și împingeți tija pistonului



Apucați seringă de zona gradată și scoateți-o din ambalaj.

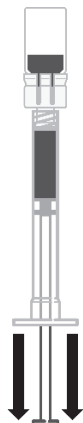
- **NU** țineți seringă de tija albă a pistonului.

Introduceți vârful seringii în adaptorul pentru flacon și răsuciți-l în sensul acelor de ceasornic până când este atașat ferm.

- **NU** strângeți excesiv.

Împingeți tija pistonului până jos. Acest pas este foarte important pentru a obține doza corespunzătoare.

Pasul 8 – Trageți pistonul pentru a extrage doza + 0,1 ml



Țineți tija pistonului apăsată în jos și întoarceți seringă conectată și flaconul cu fața în jos.

Trageți ÎNCET tija pistonului pentru a extrage soluția de Hulio în seringă. Trageți pistonul până la 0,1 ml peste doza prescrisă (de exemplu, dacă doza prescrisă este de 0,5 ml, trageți tija albă a pistonului până la 0,6 ml).

Veți stabili volumul dozei recomandate într-un pas ulterior.



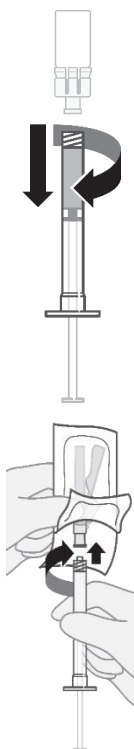
Dacă în seringă există bule de aer, împingeți complet tija pistonului înapoi pentru a împinge soluția înapoi în flacon.

Repețiți acest pas pentru a extrage din nou soluția în seringă, trăgând ÎNCET tija pistonului.

Dacă vedeți din nou bule de aer în soluție, puteți repeta acest pas de până la 3 ori.

- NU țineți seringă de tija pistonului.
- NU agitați seringă.
- Dacă tija albă a pistonului alb este scoasă complet din seringă, aruncați seringă și contactați furnizorul de Hulio pentru a vă înlocui seringă. NU încercați să reintroduceți pistonul alb.

Pasul 9 – Detașați seringă din adaptorul pentru flacon și atașați acul



Îndepărtați prin răsucire adaptorul pentru flacon de pe seringă.

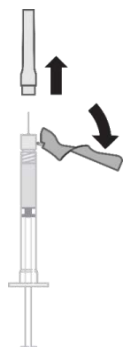
- NU atingeți partea superioară a seringii.
- NU țineți seringă de tija albă a pistonului.

Atașați acul la seringă introducând vârful seringii în conectorul galben al seringii de pe ac. Răsuciți seringă până când acul este bine atașat.

- După ce seringă este atașată ferm la ac, îndepărtați ambalajul transparent al acului.

Pregătirea dozei

Pasul 10 – Rabatați în jos apărătoarea roz a acului și scoateți capacul acului



Țineți seringă cu vârful acului în sus.
Rabatați în jos apărătoarea roz a acului și scoateți capacul acului trăgându-l drept în sus. NU răsuciți capacul acului.

- NU atingeți acul.
- NU puneți capacul acului înapoi pe ac după ce acesta a fost scos.

Pasul 11 – Verificați și reglați doza prescrisă

Țineți seringă la nivelul ochilor cu vârful acului în sus pentru a vedea clar cantitatea de soluție. Verificați din nou prescripția medicului pentru cantitatea corectă prescrisă. Împingeți ușor tija pistonului până când seringă conține cantitatea prescrisă. Soluția în exces poate ieși din ac în timp ce împingeți tija pistonului. Aveți grijă să nu vă țâșnească soluție în ochi.

Așezați cu grijă seringă pe o suprafață curată și netedă.

- NU ștergeți acul sau seringă.

Injecția Hulio

Pasul 12 – Pregătiți locul de injecție

Ștergeți pielea la locul de injecție ales cu un tampon cu alcool nou.

- Așteptați ca pielea să se usuce singură; nu o uscați suflând peste ea.
- NU atingeți din nou această zonă înainte de injecție.

Pasul 13 – Strângeți locul de injecție

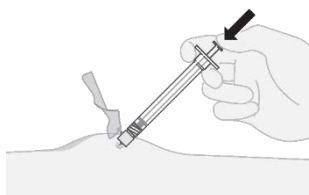


Strângeți ușor zona de piele curățată și țineți-o ferm.



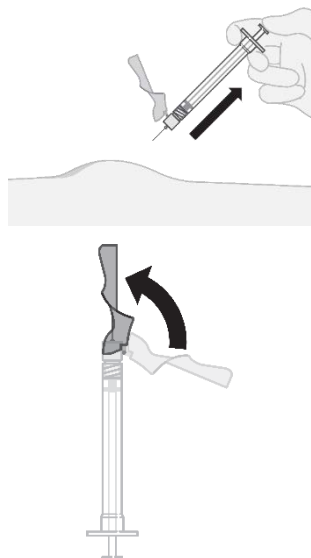
La un unghi de 45° față de locul de injecție, utilizați o mișcare rapidă și scurtă și împingeți acul complet în piele.

Pasul 14 – Împingeți pistonul pentru a injecta soluția



Eliberați pielea strânsă.
Apăsați tija albă a pistonului pentru a injecta soluția de Hulio până când seringă se golește.

Pasul 15 – Sfârșitul injectării, îndepărtați seringă, angajați apărătoarea acului



După ce seringă s-a golit, scoateți seringă și acul din piele. După injectare, dacă apare o ușoară sângerare la locul de injectare, apăsați ușor pe piele cu un tampon de tifon sau vată timp de câteva secunde.

- NU masați locul injectiei.

Rabatați ușor apărătoarea roz a acului peste ac și fixați-o în poziție. Puneți seringă cu acul acoperit pe suprafața de lucru.

- NU puneți înapoi pe ac capacul transparent al acului.

Aruncarea materialelor

Pasul 16 – Aruncați seringă și acul

Fiecare flacon, seringă, adaptor pentru flacon și ac sunt doar pentru unică folosință. Acestea nu trebuie refolosite NICIODATĂ.

După utilizare, puneți seringă, acul, flaconul și adaptorul pentru flacon într-un container pentru deșeurile ascuțite.

- NU aruncați containerul pentru obiecte ascuțite în pubela dumneavoastră de uz casnic.
- NU reciclați containerul pentru deșeurile ascuțite.
- Nu lăsați niciodată containerul pentru obiecte ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.
- Aruncați toate celelalte articole folosite și ambalajele goale în recipientul obișnuit pentru deșeurile menajere.



Prospect: Informații pentru pacient

Hulio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută adalimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece 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 Hulio și în timpul tratamentului cu Hulio. Păstrați acest card de reamintire pentru pacient permanent cu dumneavoastră și timp de 4 luni după ultima injecție cu Hulio.
- 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 ca 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 Hulio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hulio
3. Cum să utilizați Hulio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hulio
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Hulio și pentru ce se utilizează

Hulio conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului imunitar (de apărare) al organismului.

Hulio este destinat tratamentului următoarelor boli inflamatorii:

- poliartrită reumatoidă;
- artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară;
- artrită asociată entezitei;
- spondilită anchilozantă;
- spondiloartrită axială fără dovadă radiologică de spondilită anchilozantă;
- artrită psoriazică;
- psoriazis;
- hidradenită supurativă;
- boala Crohn;
- colită ulcerativă;
- uveită neinfecțioasă la adulți, copii și adolescenți.

Substanța activă din Hulio, adalimumab, este un anticorp monoclonal. Anticorpilor monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ținta adalimumabului este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNF α), care este implicată în sistemul imunitar (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea la TNF α , Hulio scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Hulio se utilizează pentru tratarea poliartritei reumatoide la adulți. 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 Hulio pentru tratarea poliartritei dumneavoastră reumatoide.

Hulio poate fi, de asemenea, folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Hulio poate încetini deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

De obicei, Hulio se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexatul nu este adecvat, Hulio poate fi utilizat și singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, și artrită asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care, de obicei, apar prima dată, în copilărie.

Hulio 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 să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă dumneavoastră nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hulio în vederea tratării artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară sau artritei asociată 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.

Hulio se utilizează pentru tratarea spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. Dacă 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 Hulio pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii dumneavoastră.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată psoriazisului.

Hulio se utilizează pentru tratarea artritei psoriazice la adulți. Hulio poate încetini deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

Psoriazis în plăci la adulți și copii

Psoriazisul în plăci este o afecțiune inflamatorie a pielii care cauzează apariția de zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. De asemenea, psoriazisul în plăci poate afecta 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 producere crescută de celule ale pielii.

Hulio se utilizează pentru tratarea psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. Hulio se utilizează pentru tratarea psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani la care medicamentele aplicate pe piele și tratamentul cu lumină UV fie nu au avut rezultate foarte bune, fie nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidradenita supurativă (uneori numită „acnee inversă”) este o afecțiune inflamatorie de lungă durată și, adesea, dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminente tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea 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.

Hulio se utilizează pentru tratarea hidradenitei supurative la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani. Hulio 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 Hulio.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

Hulio 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 nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Hulio pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Hulio se utilizează pentru tratarea colitei ulcerative la adulți. 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 Hulio pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii dumneavoastră.

Uveită neinfecțioasă la adulți, copii și adolescenți

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Această inflamație poate determina o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Hulio acționează prin reducerea acestei inflamații.

Hulio se utilizează pentru tratarea:

- adulților cu uveită neinfecțioasă cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului.
- copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani cu uveită neinfecțioasă cronică cu inflamație care afectează partea din față a ochiului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hulio

Nu utilizați Hulio

- Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să vă adresați 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 vă adresați medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți o afecțiune gravă a inimii (vezi „Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicului dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Hulio.

Reacții alergice

Dacă aveți reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Hulio și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau o infecție a unei părți a corpului (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Hulio. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Hulio. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este redusă, acest risc crește. Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoză, infecții cauzate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii ori alte organisme infecțioase neobișnuite și sepsis (otrăvire a sângelui). În cazuri rare, aceste infecții pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Este posibil ca medicul dumneavoastră să recomande întreruperea temporară a tratamentului cu Hulio.

Tuberculoză (TB)

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina pentru semne și simptome de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Hulio. Această examinare va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste de screening (de exemplu, o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe cardul 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.

Călătorii/infecții recurente

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone unde infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza, sunt frecvente.
- 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 infecție activă cu VHB sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste pentru VHB. Adalimumabul poate reactiva infecția cu VHB la persoanele purtătoare ale acestui virus. În unele cazuri rare, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea infecției cu VHB poate amenința viața.

Vârsta peste 65 de ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani și utilizați Hulio, puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de

infecție în timpul tratamentului cu Hulio. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Proceduri chirurgicale sau stomatologice

- Dacă urmează să vi se efectueze proceduri chirurgicale sau stomatologice, spuneți medicului dumneavoastră că luați Hulio. Este posibil ca medicul dumneavoastră să recomande oprirea temporară a tratamentului cu Hulio.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltăți o boală demielinizantă (o boală care afectează stratul izolator din jurul nervilor) cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să primiți sau să continuați să primiți Hulio. 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.

Vaccinarea

- Anumite vaccinuri conțin forme vii, însă slăbite, de bacterii sau viruși care pot cauza infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Hulio.
- Discutați cu medicul copilului dumneavoastră înainte de administrarea oricărui vaccin.
- Este recomandat ca, dacă este posibil, copiilor să li se administreze toate vaccinările programate pentru vârsta lor înainte de a începe tratamentul cu Hulio.
- În cazul în care ați primit Hulio în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de până la cinci luni de la ultima doză pe care ați primit-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Hulio în timpul sarcinii pentru ca aceștia să poată decide când ar trebui să i se administreze copilului dumneavoastră orice vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune gravă a inimii. Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Hulio, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți la respirație sau umflare a picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Febră, vânătăi, sângerare sau paloare

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care luptă împotriva infecțiilor sau ajută la oprirea sângerărilor. Dacă apare febră persistentă sau vă apar vânătăi 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 adalimumab sau cu alți blocanți de TNF α . Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut boala timp îndelungat au un risc mai mare decât media de dezvoltare a limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) sau leucemiei (cancere care afectează celulele sanguine și măduva osoasă). Dacă utilizați Hulio, riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer poate să crească. Rareori, la unii pacienți care utilizează adalimumab s-a observat un tip specific și sever de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați, de asemenea, cu azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Hulio.

- În plus, au fost observate cazuri de cancer de piele de tip non-melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi zone cu leziuni ale pielii în timpul tratamentului sau după tratament ori dacă semnele existente sau zonele cu leziuni își schimbă aspectul.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfomul, 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.

Copii și adolescenți

- Nu administrați Hulio la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și uveită neinfecțioasă cronică care au vârsta sub 2 ani.
- Nu administrați Hulio copiilor cu artrită asociată entezitei și boala Crohn care au vârsta mai mică de 6 ani.
- Nu administrați Hulio copiilor cu psoriazis în plăci care au vârsta mai mică de 4 ani.
- Nu administrați Hulio copiilor cu hidradenită supurativă care au vârsta mai mică de 12 ani.
- Nu utilizați seringă preumplută de 40 mg dacă sunt recomandate alte doze decât cele de 40 mg.

Hulio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu trebuie să luați Hulio împreună cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept. Nu este recomandată administrarea concomitentă de adalimumab și anakinra sau abatacept din cauza creșterii riscului de apariție a infecțiilor, inclusiv infecții grave și alte potențiale interacțiuni farmacologice. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Hulio 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) steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Sarcina și alăptarea

- 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 ultimul tratament cu Hulio.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Hulio 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.
- Hulio poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat Hulio 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 Hulio în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții").

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Hulio poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Hulio poate să apară senzația că se învâрте casa și tulburări de vedere.

Hulio conține sodiu și sorbitol

Fiecare seringă preumplută cu Hulio conține sorbitol 38,2 mg. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță la unele glucide sau dacă ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o tulburare genetică rară în care o persoană nu poate descompune fructoza, discutați cu medicul dumneavoastră înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să luați sau să vi se administreze acest medicament.

De asemenea, acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per seringă preumplută, adică, practic, „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Hulio

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Hulio cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Doza uzuală pentru adulți cu aceste afecțiuni este de 40 mg de adalimumab administrată la fiecare două săptămâni ca doză unică.

În poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Hulio. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, Hulio poate fi utilizat și singur.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Hulio, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 la 17 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg:
Doza de Hulio recomandată este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult:
Doza de Hulio recomandată este de 40 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg:
Doza de Hulio recomandată este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult:
Doza de Hulio recomandată este de 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 să utilizați Hulio atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii sau 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 recomandată de Hulio este o doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg o săptămână mai târziu.
După aceea, 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 recomandată de Hulio este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg o săptămână mai târziu.
După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu hidradenită supurativă

Doza uzuală pentru hidradenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o singură zi sau două injecții a 40 mg pe zi în 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 vă spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adolescenți cu hidradenită supurativă cu vârsta de 12 – 17 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg

Doza recomandată de Hulio este o doză inițială de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o singură zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă spălarea zilnică cu un antiseptic a zonelor afectate ale copilului dumneavoastră.

Adulți cu boala Crohn

Doza inițială uzuală pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o singură zi), urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, 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, două zile consecutiv), 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 funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii sau adolescenți cu boala Crohn

Copii sau adolescenți cu vârsta de 6 – 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 funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 20 mg săptămânal.

Copii sau adolescenți cu vârsta de 6 – 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 consecutiv), 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 funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozajului la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care necesită o doză mai mică de 40 mg trebuie să utilizeze forma de prezentare cu flacon de 40 mg de Hulio.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă, doza uzuală de Hulio este inițial de 160 mg (administrată sub forma a patru injecții a 40 mg într-o singură zi sau a două injecții de 40 mg pe zi în două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub forma a două injecții de 40 mg într-o singură zi) după două săptămâni și apoi 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Adulți cu uveită neinfecțioasă care afectează partea din spate a ochiului

Doza uzuală pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții 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 Hulio atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării Hulio, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. Hulio poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii și adolescenți cu uveită neinfecțioasă cronică

Copii și adolescenți cu vârsta de 2 – 17 ani cu greutatea mai mică de 30 kg:

Doza uzuală de Hulio 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 recomandată uzuală.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult:

Doza uzuală de Hulio 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 recomandată uzuală.

Pentru pacienții cărora li s-a prescris o doză mai mică de 40 mg, trebuie utilizat Hulio 40 mg/0,8 ml soluție injectabilă în flacon (disponibil de la farmacistul dumneavoastră).

Mod și cale de administrare

Hulio se administrează prin injecție sub piele (utilizare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injecție a medicamentului Hulio sunt furnizate în Instrucțiunile de utilizare.

Dacă utilizați mai mult Hulio decât trebuie

Dacă vă injectați accidental Hulio mai frecvent decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului și explicați că v-ați administrat mai mult decât este necesar. Luați întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Hulio

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Hulio 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 Hulio

Decizia de a opri utilizarea Hulio trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot reveni după oprirea tratamentului.

Dacă aveți orice alte 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 până la moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament medical urgent.

Reacțiile adverse pot apărea timp de până la 4 luni sau mai mult după ultima injecție cu Hulio.

Solicitați de urgență asistență medicală dacă prezentați oricare dintre următoarele semne de reacție alergică sau insuficiență cardiacă:

- erupție trecătoare pe piele severă, urticarie;
- umflare a feței, mâinilor sau picioarelor;
- dificultăți la respirație sau la înghițire;
- dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor;
- paloare a feței, amețeli, febră persistentă, apariția foarte ușor a vânătăilor sau sângerărilor.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- semne și simptome de infecție cum sunt febră, stare generală de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare, senzație de slăbiciune sau oboseală sau tuse;
- simptome de tulburări nervoase precum furnicături, amorțeală, vedere dublă sau slăbiciune a mâinilor sau picioarelor;
- semne de cancer de piele precum o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă;
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine precum febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Semnele și simptomele descrise mai sus pot fi reacțiile adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea adalimumabului:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de injectare (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, infecție la sinusuri, infecție la nivelul gâtului, pneumonie);
- rezultate anormale ale testelor de sânge;
- dureri de cap;
- dureri abdominale (de burtă);
- greață și vărsături;
- erupție cutanată;
- dureri osoase și musculare.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții ale pielii (inclusiv celulită și zona zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer de piele;
- reacții alergice ușoare (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- compresia rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul regiunii inferioare a coloanei vertebrale și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație sau umflare a ochilor/pleoapelor;
- vertij (senzație de învârtire a încăperii);
-
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială crescută;
- înroșire a pielii;
- hematom (colectare de sânge în afara vaselor de sânge);
- tuse;
- astm;
- scurtarea respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- indigestie, balonare, arsuri la stomac;
- aciditate/reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (ochi uscați și gură uscată);
- vânătăi;
- erupție cutanată însoțită de mâncărime;
- mâncărimi, inflamație a pielii (inclusiv eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- psoriazis nou sau agravat (piele roșie, solzoasă);
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- probleme la rinichi;
- dureri de piept;
- edem (umflătură);
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- vindecare a lentă a rănilor.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- 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 a intestinului gros);
 - cancer;
 - limfom (cancer al sistemului limfatic);
 - tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânilor, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent sub forma afecțiunii denumite sarcoidoză);
 - vasculită (inflamare a vaselor de sânge);
 - tremor (tremur);
 - neuropatie (leziuni ale nervilor);
 - accident vascular cerebral;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
 - bătăi neregulate ale inimii;
 - boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
 - embolie pulmonară (blocaj într-o arteră pulmonară);
 - lichid excesiv în jurul plămânului;
 - inflamație a pancreasului;
 - dificultate la înghițire;
 - inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
 - ficat gras (acumulare de grăsime în celulele hepatice);
 - transpirații nocturne;
 - cicatrizare;
 - oboseală musculară neobișnuită;
 - lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamații la nivelul pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
 - întreruperea somnului;
 - impotență;
 - Inflamații.

Rare (pot afecta până la 1 din 1.000 de persoane):

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacție alergică severă însoțită de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (de exemplu, inflamația nervilor optici la nivelul ochiului și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului);
- infarct miocardic (oprirea pompării sângelui de către inimă);
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului);
- perforație intestinală (orificiu în intestin);
- hepatită (inflamație a ficatului);
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson;
- edem al feței (umflătură a feței) asociat cu reacții alergice;
- erupții inflamatorii la nivelul pielii;
- sindrom similar 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);
- 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;
- erupții cutanate agravate cu slăbiciune musculară.

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 specificat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hulio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie 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 cu Hulio poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25 °C) pentru o perioadă de maximum 14 zile – asigurați-vă că este protejată de lumină.

Odată scoasă din frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringă **trebuie utilizată în interval de 14 zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou în 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 Hulio

- Substanța activă este adalimumab.
- Celelalte componente sunt glutamat monosodic, sorbitol, metionină, polisorbitat 80, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Hulio și conținutul ambalajului

Hulio 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 40 mg dizolvate în 0,8 ml de soluție transparentă sau ușor opalescentă, incoloră sau galben-maronie pală (vezi pct. 2 – Hulio conține sodiu și sorbitol).

Seringă preumplută cu Hulio este realizată din plastic și are un dop și un ac cu capac. Fiecare ambalaj conține 1, 2 sau 6 seringi preumplute și 2, 2, sau 6 tampoane cu alcool. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Hulio este disponibil, de asemenea, sub formă de flacon pentru utilizare la copii și adolescenți sau pen preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

Fabricantul

McDermott laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
Dublin 17
Irlanda

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: +45 28116932

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 9891 777

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan Medical S.A.S
Tel: +33 1 56 64 10 70

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tlf. +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 22207700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>.

Alte surse de informații

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

Instrucțiuni de utilizare

Citiți cu atenție instrucțiunile și urmați-le pas cu pas. Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau alt profesionist din domeniul sănătății vă va arăta cum să faceți prima oară injecția cu seringă preumplută cu Hulio. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentului medical dacă este ceva ce nu înțelegeți.

Nu încercați să vă autoinjectați până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și administrată injecția. După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau o persoană de îngrijire.

Fiecare seringă preumplută este numai pentru unică folosință și conține o doză de 40 mg de adalimumab.

Nu amestecați soluția de Hulio cu alte medicamente.

Pentru a vă ajuta să vă amintiți în ce zi (zile) a (ale) săptămânii trebuie injectat Hulio, poate fi util să vă notați într-un calendar sau într-un jurnal.

Înainte de a începe

Găsiți o zonă liniștită cu o suprafață de lucru bine luminată, curată și plată și colectați toate consumabilele de care aveți nevoie pentru a vă administra singur sau a vi se administra de către altcineva injecția.

Consumabilele de care aveți nevoie:

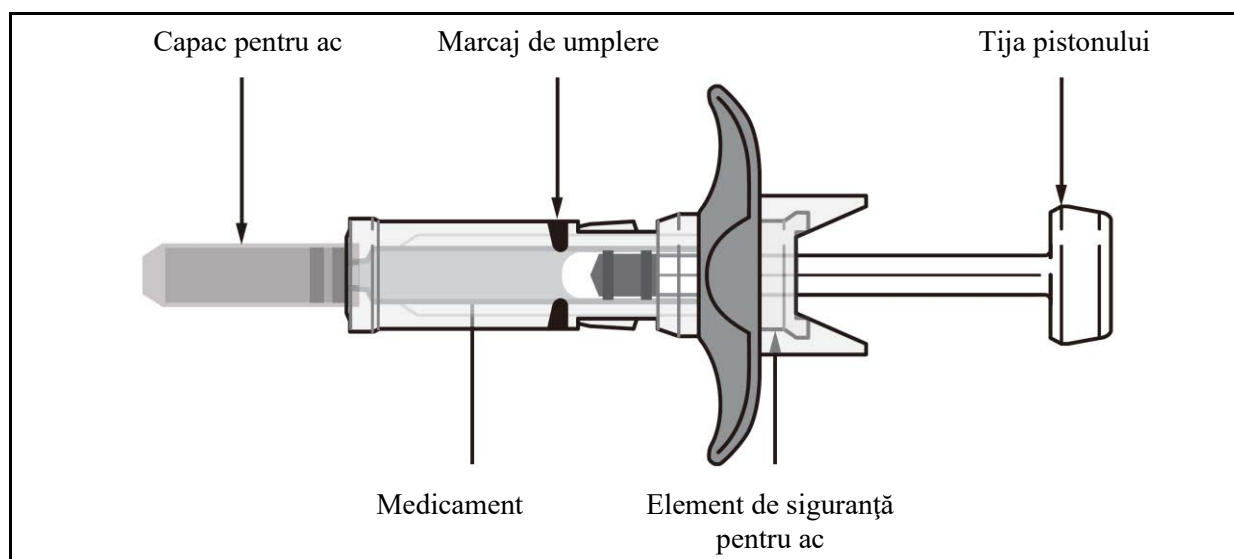
- 1 seringă preumplută
- 1 tampon cu alcool
- 1 container pentru deșeuri ascuțite (neinclus în ambalajul de Hulio)
- 1 tampon de tifon sau de vată (neinclus în ambalajul de Hulio)

Dacă nu aveți toate consumabilele de care aveți nevoie, adresați-vă asistentului medical sau farmacistului.

Pregătirea seringii preumplute

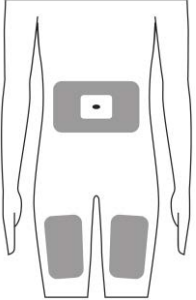
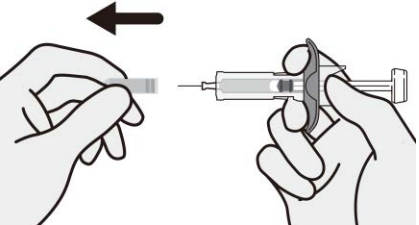

Seringile preumplute trebuie păstrate în frigider (la 2 °C – 8 °C).

- Scoateți o singură seringă preumplută din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de a intenționa să o utilizați pentru a permite conținutului să ajungă la temperatura camerei.
 - NU utilizați alte surse de căldură, precum un cuptor cu microunde sau apă caldă, pentru a încălzi seringă.
 - NU puneți seringă înapoi în frigider după ce a ajuns la temperatura camerei.
- Verificați data de expirare imprimată pe seringă.
 - NU utilizați seringă după data de expirare.
- Verificați seringă pentru a vă asigura că nivelul medicamentului este în dreptul sau lângă marcajul de umplere (poate fi necesar să scuturați ușor pentru a vedea lichidul) și că lichidul este limpede, incolor și fără particule.
 - NU utilizați seringă dacă nivelul medicamentului nu este lângă marcajul de umplere.
 - NU utilizați seringă dacă soluția este tulbură, prezintă modificări de culoare sau particule.



Pașii injectării

Urmați pașii de mai jos cu atenție de fiecare dată când injectați seringa preumplută cu Hulio:

<p>Pasul 1 – Alegeți și pregătiți locul de injectare</p>  <p>Abdomen sau coapse</p>	<p>Seringa preumplută cu Hulio este pentru injectare subcutanată. Acesta trebuie injectat în coapsă sau abdomen.</p> <p>Trebuie să rotiți și să schimbați locul de injectare de fiecare dată, rămânând la cel puțin 3 cm de locul folosit anterior.</p> <p>Dacă injectați în abdomen, alegeți un loc care este la cel puțin 5 cm distanță de buric.</p> <ul style="list-style-type: none">• NU injectați în pielea care este roșie, tare, cu vânătăi sau sensibilă.• NU injectați în cicatrice sau vergeturi.• Dacă aveți psoriazis, NU injectați în zone cutanate ridicate, groase, roșii sau solzoase ori în leziuni.• NU injectați prin haine. Suflecați orice îmbrăcăminte care poate interfera cu locul de injectare.
<p>Pasul 2 – Spălați-vă mâinile</p> <p>Spălați-vă mâinile cu apă și săpun.</p>	
<p>Pasul 3 – Pregătiți locul de injectare</p> <p>Ștergeți pielea la locul de injectare ales cu un tampon cu alcool.</p> <ul style="list-style-type: none">• Așteptați ca pielea să se usuce singură; nu o uscați suflând peste ea.• NU atingeți din nou această zonă înainte de injectare.	
<p>Pasul 4 – Îndepărtați capacul acului</p> 	<p>Trageți apărătoarea acului direct de pe seringă. Din ac pot ieși câteva picături de lichid; acest lucru este normal. Este normal, de asemenea, să vedeți bule de aer.</p> <ul style="list-style-type: none">• NU îndepărtați apărătoarea acului până când nu sunteți pregătit să injectați.• NU răsuciți sau îndoii apărătoarea acului în timp ce o îndepărtați deoarece puteți deteriora acul.• NU atingeți sau trageți înapoi pistonul în niciun moment.• NU reacoperiți sau atingeți acul cu degetele și NU lăsați acul să atingă nimic.• NU eliminați nicio bulă de aer.• NU utilizați seringa preumplută dacă este scăpată după îndepărtarea capacului.
<p>Pasul 5 – Strângeți și țineți strâns locul de injectare</p> 	<p>Strângeți ușor zona de injectare pentru a crea o suprafață ridicată și țineți ferm zona respectivă.</p>

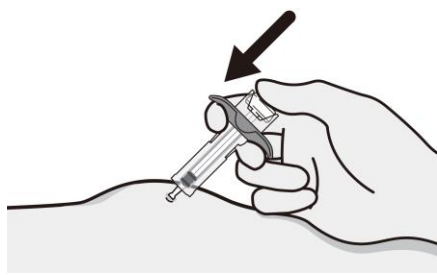
Pasul 6 – Introduceți acul în locul de injectare



La un unghi de 45° față de locul de injectare, utilizați o mișcare rapidă și scurtă de înfigere și introduceți acul în locul de injectare.

Aveți grijă să introduceți acul astfel încât să nu injectați în degetele cu care țineți locul de injectare.

Pasul 7 – Injectați Hulo

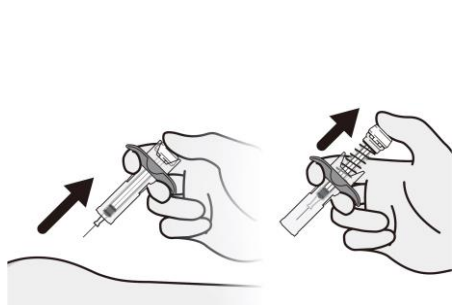


După ce acul este complet introdus, eliberați pielea strânsă.

Împingeți încet pistonul complet în jos până când **este injectat tot medicamentul** și seringă este goală.

- Dacă pistonul nu este apăsat până la capăt, elementul de siguranță nu se va activa după aceea pentru a acoperi acul.
- NU mișcați, răsușiți sau rotiți seringă în timpul injectării.

Pasul 8 – Sfârșitul injectării, îndepărtați seringă



Trageți seringă din locul de injectare la același unghi cu cel de introducere și luați degetul mare de pe piston.

Fiecare seringă preumplută are un element de siguranță; aceasta va retrage și va acoperi acul după eliberarea pistonului. Dacă acul nu s-a retras, pun cu grijă seringă folosită într-un recipient pentru obiecte ascuțite pentru a evita rănirea.

După injecție, dacă apare o ușoară sângerare la locul de injectare, apăsați ușor pe piele cu un tampon de tifon sau vată timp de câteva secunde – NU masați locul de injectare. Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un plasture.

Pasul 9 – Aruncați seringă și capacul

Aruncați seringă folosită și capacul într-un container pentru deșeuri ascuțite aprobat.

Consultați-vă cu furnizorul dumneavoastră de asistență medicală pentru instrucțiuni cu privire la modul în care să aruncați în mod corespunzător un recipient pentru deșeuri ascuțite.

- NU refolosiți seringă.
- NU reacoperiți acul.
- NU aruncați recipientul pentru obiecte ascuțite în pubela dumneavoastră de uz casnic.
- NU reciclați recipientul pentru deșeuri ascuțite.
- Nu lăsați niciodată containerul pentru obiecte ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.



Prospect: Informații pentru pacient

Hulio 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut adalimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece 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 Hulio și în timpul tratamentului cu Hulio. Păstrați acest card de reamintire pentru pacient permanent cu dumneavoastră și timp de 4 luni după ultima injecție cu Hulio.
- 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 ca 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 Hulio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hulio
3. Cum să utilizați Hulio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hulio
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Hulio și pentru ce se utilizează

Hulio conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului imunitar (de apărare) al organismului.

Hulio este destinat tratamentului următoarelor boli inflamatorii:

- poliartrită reumatoidă;
- artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară,
- artrită asociată entezitei;
- spondilită anchilozantă;
- spondiloartrită axială fără dovadă radiologică de spondilită anchilozantă;
- artrită psoriazică;
- psoriazisul;
- hidradenită supurativă;
- boala Crohn;
- colită ulcerativă;
- uveită neinfecțioasă la adulți, copii și adolescenți.

Substanța activă din Hulio, adalimumab, este un anticorp monoclonal. Anticorpilor monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ținta adalimumabului este o proteină, denumită factor de necroză tumorală (TNF α), care este implicată în sistemul imunitar (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea la TNF α , Hulio scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Hulio se utilizează pentru tratarea poliartritei reumatoide la adulți. 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 Hulio pentru tratarea poliartritei dumneavoastră reumatoide.

Hulio poate fi, de asemenea, folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Hulio poate încetini deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

De obicei, Hulio se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexatul nu este adecvat, Hulio poate fi utilizat și singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care, de obicei, apar prima dată, în copilărie.

Hulio 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 să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă dumneavoastră nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Hulio în vederea tratării artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară sau artritei asociată 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.

Hulio se utilizează pentru tratarea spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. Dacă 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 Hulio pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii dumneavoastră.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată psoriazisului.

Hulio se utilizează pentru tratarea artritei psoriazice la adulți. Hulio poate încetini deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

Psoriazis în plăci la adulți și copii

Psoriazisul în plăci este o afecțiune a pielii care cauzează apariția de zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. De asemenea, psoriazisul în plăci poate afecta 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 producere crescută de celule ale pielii.

Hulio se utilizează pentru tratarea psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. Hulio se utilizează pentru tratarea psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani la care medicamentele aplicate pe piele și tratamentul cu lumină UV fie nu au avut rezultate foarte bune, fie nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidradenita supurativă (uneori numită „acnee inversă”) este o afecțiune inflamatorie de lungă durată și, adesea, dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminențe tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Această afecționează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Hulio se utilizează pentru tratarea hidradenitei supurative la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani. Hulio 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 Hulio.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

Hulio se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn la adulți și copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani. Dacă aveți boala Crohn, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Hulio pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Hulio se utilizează pentru tratarea colitei ulcerative la adulți. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Hulio pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii dumneavoastră.

Uveită neinfecțioasă la adulți, copii și adolescenți

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Această inflamație poate determina o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Hulio acționează prin reducerea acestei inflamații.

Hulio se utilizează pentru tratarea:

- adulților cu uveită neinfecțioasă cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului.
- copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani cu uveită neinfecțioasă cronică cu inflamație care afectează partea din față a ochiului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hulio

Nu utilizați Hulio

- Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să vă adresați 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 vă adresați medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți o afecțiune gravă a inimii (vezi „Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Hulio.

Reacții alergice

Dacă aveți reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Hulio și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau o infecție a unei părți a corpului (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Hulio. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Hulio. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este redusă, acest risc crește. Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoză, infecții cauzate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii ori alte organisme infecțioase neobișnuite și sepsis (otrăvire a sângelui). În cazuri rare, aceste infecții pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Este posibil ca medicul dumneavoastră să recomande întreruperea temporară a tratamentului cu Hulio.

Tuberculoză (TB)

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina pentru semne și simptome de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Hulio. Această examinare va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste de screening (de exemplu, o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe cardul 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.

Călătorii/infecții recurente

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone unde infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza, sunt frecvente.
- 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 infecție activă cu VHB sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste pentru VHB. Adalimumabul poate reactiva infecția cu VHB la persoanele purtătoare ale acestui virus. În unele cazuri rare, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea infecției cu VHB poate amenința viața.

Vârsta peste 65 de ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani și utilizați Hulio, puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de

infecție în timpul tratamentului cu Hulio. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Proceduri chirurgicale sau stomatologice

- Dacă urmează să vi se efectueze proceduri chirurgicale sau stomatologice, spuneți medicului dumneavoastră că luați Hulio. Este posibil ca medicul dumneavoastră să recomande oprirea temporară a tratamentului cu Hulio.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltăți o boală demielinizantă (o boală care afectează stratul izolator din jurul nervilor) cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să primiți sau să continuați să primiți Hulio. 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.

Vaccinuri

- Anumite vaccinuri conțin forme vii, însă slăbite, de bacterii sau viruși care pot cauza infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Hulio.
- Discutați cu medicul copilului dumneavoastră înainte de administrarea oricărui vaccin.
- Este recomandat ca, dacă este posibil, copiilor să li se administreze toate vaccinările programate pentru vârsta lor înainte de a începe tratamentul cu Hulio.
- În cazul în care ați primit Hulio în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de până la cinci luni de la ultima doză pe care ați primit-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Hulio în timpul sarcinii pentru ca aceștia să poată decide când ar trebui să i se administreze copilului dumneavoastră orice vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune gravă a inimii. Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Hulio, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Dacă prezentați simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți la respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Febră, vânătăi, sângerare sau paloare

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care luptă împotriva infecțiilor sau ajută la oprirea sângerărilor. Dacă apare febră persistentă sau vă apar vânătăi ori sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide oprirea tratamentului.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu adalimumab sau alți blocanți de TNF α . Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut boala timp îndelungat au un risc mai mare decât media de dezvoltare a limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) sau leucemiei (cancere care afectează celulele sanguine și măduva osoasă). Dacă utilizați Hulio, riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer poate să crească. Rareori, la unii pacienți care utilizează adalimumab s-a observat un tip specific și sever de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați, de asemenea, cu azatioprină sau mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați azatioprină sau mercaptopurină concomitent cu Hulio.

- În plus, au fost observate cazuri de cancer de piele de tip non-melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi zone cu leziuni ale pielii în timpul tratamentului sau după tratament ori dacă semnele existente sau zonele cu leziuni își schimbă aspectul.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfomul, 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.

Copii și adolescenți

- Nu administrați Hulio la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și uveită neinfecțioasă cronică care au vârsta mai mică de 2 ani.
- Nu administrați Hulio copiilor cu artrită asociată entezitei și boala Crohn care au vârsta mai mică de 6 ani.
- Nu administrați Hulio copiilor cu psoriazis în plăci care au vârsta mai mică de 4 ani.
- Nu administrați Hulio copiilor cu hidradenită supurativă care au vârsta mai mică de 12 ani.
- Nu utilizați pen-ul preumplut de 40 mg dacă sunt recomandate alte doze decât cele de 40 mg.

Hulio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu trebuie să luați Hulio împreună cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept. Nu este recomandată administrarea concomitentă de Hulio și anakinra sau abatacept din cauza creșterii riscului de apariție a infecțiilor, inclusiv infecții grave și alte potențiale interacțiuni farmacologice. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Hulio 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) steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS).

Sarcina și alăptarea

- 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 ultimul tratament cu Hulio.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Hulio 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.
- Hulio poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat Hulio 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 Hulio în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții").

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Hulio poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Hulio poate să apară senzația că se învâрте casa și tulburări de vedere.

Hulio conține sodiu și sorbitol

Fiecare pen preumplut cu Hulio conține sorbitol 38,2 mg. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță la unele glucide sau dacă ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o tulburare genetică rară în care o persoană nu poate descompune fructoza, discutați cu medicul dumneavoastră înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să luați sau să vi se administreze acest medicament.

De asemenea, acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per pen preumplut, adică, practic, "nu conține sodiu".

3. Cum să utilizați Hulio

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Hulio cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Doza uzuală pentru adulți cu aceste afecțiuni este de 40 mg de adalimumab administrată la fiecare două săptămâni ca doză unică.

În poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Hulio. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, Hulio poate fi utilizat și singur.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Hulio, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 la 17 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg:
Doza de Hulio recomandată este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult:
Doza de Hulio recomandată este de 40 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg:
Doza de Hulio recomandată este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult:
Doza de Hulio recomandată este de 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 să utilizați Hulio atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii sau 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 recomandată de Hulio este o doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg o săptămână mai târziu. După aceea, 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 recomandată de Hulio este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg o săptămână mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu hidradenită supurativă

Doza uzuală pentru hidradenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o singură zi sau două injecții a 40 mg pe zi în 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 vă spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adolescenți cu hidradenită supurativă de la vârsta de 12 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg

Doza recomandată de Hulio este o doză inițială de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o singură zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul copilului dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă spălarea zilnică cu un antiseptic a zonelor afectate ale copilului dumneavoastră.

Adulți cu boala Crohn

Doza inițială uzuală pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o singură 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, două zile consecutiv), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții într-o zi) două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii sau adolescenți cu boala Crohn

Copii sau adolescenți cu vârsta de 6 – 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 funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 20 mg săptămânal.

Copii sau adolescenți cu vârsta de 6 – 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 sub formă de două

injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutiv), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o singură zi) două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care necesită o doză mai mică de 40 mg trebuie să utilizeze forma de prezentare cu flacon de 40 mg de Hulio.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă, doza uzuală de Hulio este inițial de 160 mg (administrată sub forma a patru injecții a 40 mg într-o singură zi sau a două injecții de 40 mg pe zi în două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o singură zi) după două săptămâni și apoi 40 mg la două săptămâni. Dacă această doză nu funcționează suficient de bine, medicul dumneavoastră poate să crească frecvența dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Adulți cu uveită neinfecțioasă care afectează partea din spate a ochiului

Doza uzuală pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții 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 Hulio atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării Hulio, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. Hulio poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii și adolescenți cu uveită neinfecțioasă cronică

Copii și adolescenți cu vârsta de 2 – 17 ani cu greutatea mai mica de 30 kg:

Doza uzuală de Hulio 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 recomandată uzuală.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult:

Doza uzuală de Hulio 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 recomandată uzuală.

Pentru pacienții cărora li s-a prescris o doză mai mică de 40 mg, trebuie utilizat Hulio 40 mg/0,8 ml soluție injectabilă în flacon (disponibil de la farmacistul dumneavoastră).

Mod și cale de administrare

Hulio se administrează prin injecție sub piele (utilizare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injecție a medicamentului Hulio sunt furnizate în Instrucțiunile de utilizare.

Dacă utilizați mai mult Hulio decât trebuie

Dacă vă injectați accidental Hulio mai frecvent decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului și explicați că v-ați administrat mai mult decât este necesar. Luați întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Hulio

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Hulio 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 Hulio

Decizia de a opri utilizarea Hulio trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot reveni 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 până la moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament medical urgent.

Reacțiile adverse pot apărea timp de până la 4 luni sau mai mult după ultima injecție cu Hulio.

Solicitați de urgență asistență medicală dacă prezentați oricare dintre următoarele semne de reacție alergică sau insuficiență cardiacă:

- erupție severă pe piele, urticarie;
- umflare a feței, mâinilor sau picioarelor;
- dificultăți la respirație sau la înghițire;
- dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor;
- paloare a feței, amețeli, febră persistentă, apariția foarte ușor a vânătăilor sau sângerărilor.

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- semne și simptome de infecție cum sunt febră, stare generală de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare, senzație de slăbiciune sau oboseală sau tuse;
- simptome de tulburări nervoase precum furnicăături, amorțeală, vedere dublă sau slăbiciune a mâinilor sau picioarelor;
- semne de cancer de piele precum o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă;
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine precum febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Semnele și simptomele descrise mai sus pot fi reacțiile adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea adalimumabului:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- reacții la locul administrării injecției (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injecției);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, infecție la sinusuri, infecție la nivelul gâtului, pneumonie);
- rezultate anormale ale testelor de sânge;

- dureri de cap;
- dureri abdominale (de burtă);
- greață și vărsături;
- erupție cutanată;
- dureri osoase și musculare.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții ale pielii (inclusiv celulită și zona zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer de piele;
- reacții alergice ușoare (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- compresia rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul regiunii inferioare a coloanei vertebrale și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație sau umflare a ochilor/pleoapelor;
- vertij (senzație de învârtire a încăperii);
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială crescută;
- înroșire a pielii;
- hematom (colectare de sânge în afara vaselor de sânge);
- tuse;
- astm;
- scurtarea respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- indigestie, balonare, arsuri la stomac;
- aciditate/reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (ochi uscați și gură uscată);
- vânățai;
- erupție cutanată însoțită de mâncărime;
- mâncărimi, inflamație a pielii (inclusiv eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- psoriazis nou sau agravat (piele roșie, solzoasă);
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- probleme la rinichi;
- dureri de piept;
- edem (umflătură);
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânățăilor;
- vindecare lentă a rănilor.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- 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 a intestinului gros);
- cancer;
- limfom (cancer al sistemului limfatic);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent sub forma afecțiunii denumite sarcoidoză);
- vasculită (inflamare a vaselor de sânge);
- tremor (tremur);
- neuropatie (leziuni ale nervilor);
- accident vascular cerebral;
- vedere dublă;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- bătăi neregulate ale inimii;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj într-o arteră pulmonară);
- lichid excesiv în jurul plămânului;
- inflamație a pancreasului;
- dificultate la înghițire;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras (acumulare de grăsime în celulele hepatice);
- transpirații nocturne;
- cicatrizare;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamații la nivelul pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotență;
- Inflamații.

Rare (pot afecta până la 1 din 1.000 de persoane):

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacție alergică severă însoțită de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (de exemplu, inflamația nervilor optici la nivelul ochiului și sindrom Guillain-Barré, o afecțiune care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului);
- infarct miocardic (oprirea pompării sângelui de către inimă);
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului);
- perforație intestinală (orificiu în intestin);
- hepatită (inflamație a ficatului);
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson;
- edem al feței (umflătură a feței) asociat cu reacții alergice;
- erupții inflamatorii la nivelul pielii;
- sindrom similar 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);
- 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;
- erupții cutanate agravate cu slăbiciune musculară.

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** specificat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hulio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie 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 ține stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți), pen-ul preumplut cu Hulio poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 14 zile – asigurați-vă că este protejat de lumină.

Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, pen-ul **trebuie să fie utilizat în termen de 14 zile sau aruncat**, chiar dacă a fost pus din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată pen-ul preumplut din frigider și data la care pen-ul 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 Hulio

- Substanța activă este adalimumab.
- Celelalte componente sunt glutamat monosodic, sorbitol, metionină, polisorbitat 80, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 – Hulio conține sodiu și sorbitol).

Cum arată Hulio și conținutul ambalajului

Hulio 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 40 mg dizolvate în 0,8 ml de soluție transparentă sau ușor opalescentă, incoloră sau galben-maronie pală.

Pen-ul preumplut cu Hulio este realizat din plastic și are un dop și un ac cu capac. Fiecare ambalaj conține 1, 2 sau 6 pen-uri preumplute și 2, 2, sau 6 tampoane cu alcool. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Hulio este disponibil, de asemenea, sub formă de flacon pentru utilizare la copii și adolescenți sau seringă preumplută.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

Fabricantul

McDermott laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
Dublin 17
Irlanda

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: +45 28116932

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.

Österreich

Mylan Österreich GmbH

Tηλ.: +30 210 9891 777

Tel: +43 1 86390

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Mylan Medical S.A.S
Tel: +33 1 56 64 10 70

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf
Tlf. +354 540 8000

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Mylan Italia S.r.l
Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Mylan Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 22207700

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>.

Alte surse de informații

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

Instrucțiuni de utilizare

Citiți cu atenție instrucțiunile și urmați-le pas cu pas. Medicul dumneavoastră, asistentul medical sau alt profesionist din domeniul sănătății vă va arăta cum să faceți prima oară injecția cu pen-ul preumplut cu Hulio. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentului medical dacă este ceva ce nu înțelegeți.

Nu încercați să vă autoinjectați până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și administrată injecția. După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau o persoană de îngrijire.

Fiecare pen preumplut este numai pentru unică folosință și conține o doză de 40 mg de adalimumab.

Nu amestecați soluția de Hulio cu alte medicamente.

Pentru a vă ajuta să vă amintiți în ce zi (zile) a (ale) săptămânii trebuie injectat Hulio, poate fi util să vă notați într-un calendar sau într-un jurnal.

Înainte de a începe

Găsiți o zonă liniștită cu o suprafață de lucru bine luminată, curată și plană și colectați toate consumabilele de care aveți nevoie pentru a vă administra singur sau a vi se administra de către altcineva injecția.

Consumabilele de care aveți nevoie:

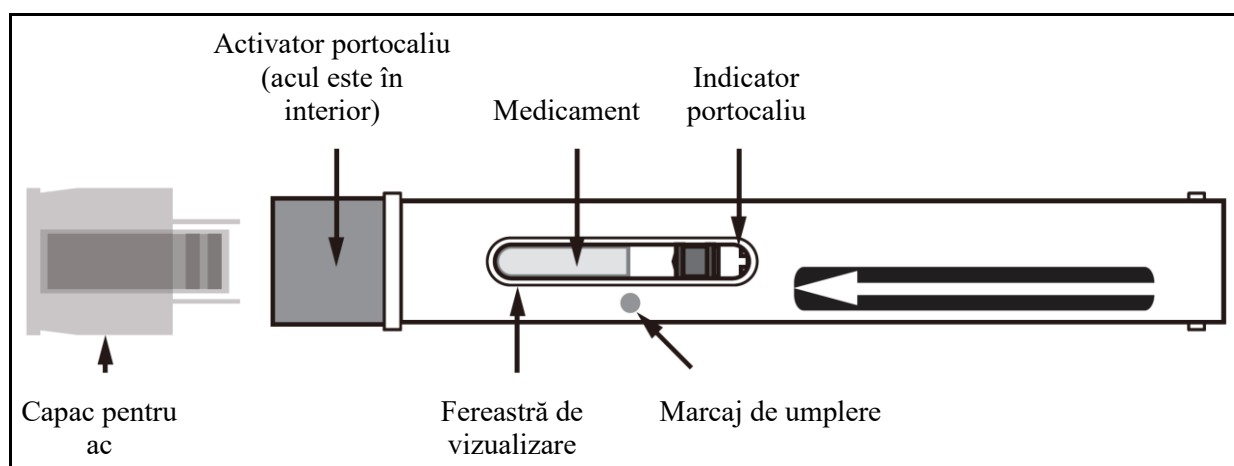
- 1 pen preumplut
- 1 tampon cu alcool
- 1 container pentru deșeuri ascuțite (neinclus în ambalajul de Hulio)
- 1 tampon de tifon sau de vată (neinclus în ambalajul de Hulio)

Dacă nu aveți toate consumabilele de care aveți nevoie, adresați-vă asistentului medical sau farmacistului.

Pregătirea pen-ului preumplut

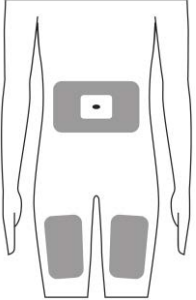
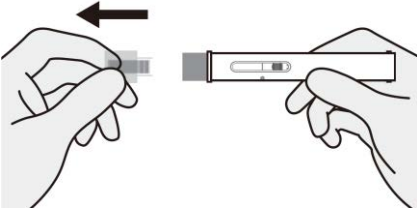
Pen-urile preumplute trebuie păstrate în frigider (la 2 °C – 8 °C).

- Scoateți un singur pen din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de a intenționa să-l utilizați pentru a permite conținutului să ajungă la temperatura camerei.
 - NU utilizați alte surse de căldură, precum un cuptor cu microunde sau apă caldă, pentru a încălzi pen-ul.
 - NU puneți pen-ul înapoi în frigider după ce a ajuns la temperatura camerei.
- Verificați data de expirare imprimată pe pen.
 - NU utilizați pen-ul după data de expirare.
- Verificați fereastra de vizualizare pentru a vă asigura că nivelul medicamentului este în dreptul sau lângă marcajul de umplere (poate fi necesar să scuturați ușor pentru a vedea acest lucru) și că lichidul este limpede, incolor și fără particule.
 - NU utilizați pen-ul dacă nivelul medicamentului nu este lângă marcajul de umplere.
 - NU utilizați pen-ul dacă soluția este tulbură, prezintă modificări de culoare sau particule.



Pașii injectării

Urmați pașii de mai jos cu atenție de fiecare dată când injectați pen-ul preumplut cu Hulio:

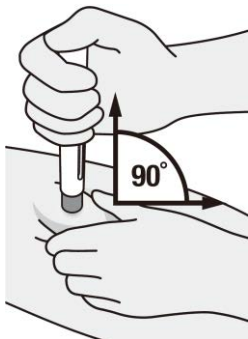
<p>Pasul 1 – Alegeți și pregătiți locul de injectare</p>  <p>Abdomen sau coapse</p>	<p>Pen-ul preumplut cu Hulio este pentru injectare subcutanată. Acesta trebuie injectat în coapsă sau abdomen.</p> <p>Trebuie să rotiți și să schimbați locul de injectare de fiecare dată, rămânând la cel puțin 3 cm de locul folosit anterior.</p> <p>Dacă injectați în abdomen, alegeți un loc care este la cel puțin 5 cm distanță de buric.</p> <ul style="list-style-type: none">• NU injectați în pielea care este roșie, tare, cu vânătăi sau sensibilă.• NU injectați în cicatrice sau vergeturi.• Dacă aveți psoriazis, NU injectați în zone cutanate ridicate, groase, roșii sau solzoase ori în leziuni.• NU injectați prin haine. Suflecați orice îmbrăcăminte care poate interfera cu locul de injectare.
<p>Pasul 2 – Spălați-vă mâinile</p> <p>Spălați-vă mâinile cu apă și săpun.</p>	
<p>Pasul 3 – Pregătiți locul de injectare</p> <p>Ștergeți pielea la locul de injectare ales cu un tampon cu alcool.</p> <ul style="list-style-type: none">• Așteptați ca pielea să se usuce singură; nu o uscați suflând peste ea.• NU atingeți din nou această zonă înainte de injectare.	
	<p>Pasul 4 – Îndepărtați capacul pen-ului</p> <p>Trageți capacul acului direct de pe pen. Din ac pot ieși câteva picături de lichid; acest lucru este normal. Este normal, de asemenea, să vedeți bule de aer.</p> <ul style="list-style-type: none">• NU îndepărtați capacul acului până când nu sunteți pregătit să injectați.• Trageți capacul acului direct de pe pen; NU răsuciți capacul.• NU reacoperiți sau atingeți acul cu degetele și NU lăsați acul să atingă nimic.• NU atingeți activatorul portocaliu cu degetele (pe aici iese acul).• NU utilizați pen-ul dacă a fost scăpat pe o suprafață tare. Componentele din pen pot fi deteriorate.• NU utilizați pen-ul dacă lipsește capacul acului sau acesta nu este atașat ferm.

Pasul 5 – Strângeți și țineți strâns locul de injectare



Strângeți ușor zona de injectare pentru a crea o suprafață ridicată și țineți ferm zona respectivă.

Pasul 6 – Plasați pen-ul



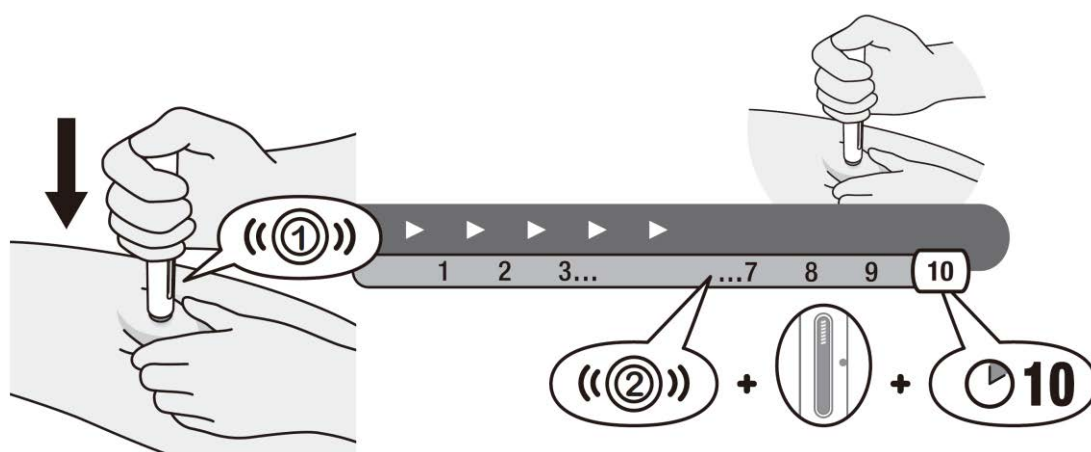
Plasați capătul activator portocaliu al pen-ului pe locul de injectare.

Țineți pen-ul înclinat la un unghi de 90° față de locul de injectare și cu fereastra de vizualizare vizibilă.

Aveți grijă să plasați pen-ul astfel încât să nu injectați în degetele cu care țineți locul de injectare.

Pasul 7 – Începeți injectarea

Pasul 8 – Țineți apăsat până la al 2-lea „CLIC” și 10 secunde



Pasul 7

Împingeți ferm în jos corpul pen-ului spre locul de injectare pentru a fixa activatorul portocaliu și a începe injectarea.

Continuați să țineți apăsat după ce auziți primul „CLIC”. Acest prim „CLIC” semnalează începerea injectării.

În fereastra de vizualizare, indicatorul portocaliu va avansa pentru a indica progresul injectării.

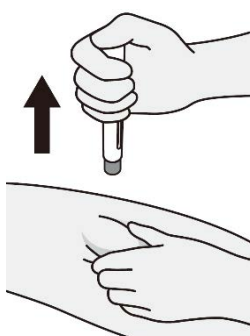
- NU mișcați, răsuciți sau rotiți pen-ul în timpul injectării.

Pasul 8

Continuați să țineți corpul pen-ului în jos pe locul de injectare până când apar una sau toate dintre următoarele:

- Se aude un al 2-lea „CLIC”,
- au trecut 10 secunde,
- indicatorul portocaliu s-a oprit și a blocat complet fereastra de vizualizare.

Pasul 9 – Sfârșitul injectării, îndepărtați pen-ul



Trageți pen-ul direct din locul de injectare.

După injecție, dacă apare o ușoară sângerare la locul de injectare, apăsați ușor pe piele cu un tampon de tifon sau vată timp de câteva secunde – NU masați locul de injectare. Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un plasture.

Pasul 10 – Aruncați pen-ul și capacul

Aruncați pen-ul folosit și capacul într-un container pentru deșeuri ascuțite aprobat.

Consultați-vă cu furnizorul dumneavoastră de asistență medicală pentru instrucțiuni cu privire la modul în care să aruncați în mod corespunzător un recipient pentru deșeuri ascuțite.

- NU refolosiți pen-ul.
- NU reacoperiți acul.
- NU aruncați recipientul pentru obiecte ascuțite în pubela dumneavoastră de uz casnic.
- NU reciclați recipientul pentru deșeuri ascuțite.
- Nu lăsați niciodată containerul pentru deșeuri ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

