

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AMGEVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.
AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.
AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

AMGEVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 20 mg în 0,4 ml soluție (50 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 40 mg în 0,8 ml soluție (50 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut

Fiecare pen preumplut conține adalimumab 40 mg în 0,8 ml soluție (50 mg/ml).

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție injectabilă (injecție) în pen preumplut (SureClick)

Soluție limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

AMGEVITA 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 (MARMB), inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți netratați anterior cu metotrexat.

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

S-a demonstrat că AMGEVITA 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

AMGEVITA în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice acute forma poliarticulară, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe MARMB a fost inadecvat. AMGEVITA 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 adalimumab la pacienții cu vârsta sub 2 ani.

Artrită asociată entezitei

AMGEVITA 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)

AMGEVITA 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

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

Artrită psoriazică

AMGEVITA este indicat în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la MARMB este inadecvat. La pacienții cu subtipul de boală poliarticulară simetrică s-a demonstrat prin folosirea razelor X că AMGEVITA reduce rata de progresie a afectării articulațiilor periferice (vezi pct. 5.1) și îmbunătățește activitatea fizică.

Psoriazis

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

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

AMGEVITA 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.

Hidrosadenită supurativă (HS)

AMGEVITA este indicat pentru tratamentul hidrosadenitei supurative (acnee inversa) 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

AMGEVITA 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.

Boală Crohn la copii și adolescenți

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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.

Colită ulcerativă la copii și adolescenți

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

Uveită

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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 AMGEVITA trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat AMGEVITA. Înainte de inițierea tratamentului cu AMGEVITA, 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 AMGEVITA trebuie să primească un card de atenționare special.

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

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

Doze

Poliartrită reumatoidă

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

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu AMGEVITA. 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 AMGEVITA 40 mg administrată odată la două săptămâni, pot beneficia de creșterea dozei de adalimumab la 40 mg, o dată pe săptămână sau 80 mg odată la două săptămâni.

Datele disponibile despre adalimumab 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.

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

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

Psoriazis

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

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

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

Hidrosadenită supurativă

Doza recomandată de AMGEVITA la pacienții adulți cu hidrosadenită 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 o dată la două săptămâni (administrată sub formă de două injecții de 40 mg într-o singură zi). Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu AMGEVITA, 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 AMGEVITA 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni (vezi pct. 5.1).

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

Boală Crohn

La inițierea tratamentului, doza de AMGEVITA recomandată pentru pacienții adulți cu boala Crohn activă 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 de 40 mg într-o zi sau două injecții de 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții de 40 mg într-o zi), cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului.

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

În timpul tratamentului de întreținere, medicamentele corticosteroidiene se întrerup progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

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

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

Colită ulcerativă

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

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

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

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obține de obicei în 2-8 săptămâni de tratament. Tratamentul cu AMGEVITA nu trebuie continuat la pacienții care nu au răspuns la tratament în timpul acestei perioade.

Uveită

Doza de AMGEVITA inițială recomandată pentru pacienții adulți cu uveită este de 80 mg, urmată de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Experiența legată de inițierea tratamentului cu adalimumab în monoterapie este limitată. Tratamentul cu AMGEVITA 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 AMGEVITA.

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Adalimumab nu a fost studiat în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se poate face nicio recomandare asupra dozei.

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la vârsta de 2 ani

Doza de AMGEVITA recomandată pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la vârsta de 2 ani se bazează pe suprafața corporală (tabelul 1). AMGEVITA se administrează injectabil subcutanat la două săptămâni.

Tabelul 1. Doza de AMGEVITA pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Greutatea pacientului	Doză
10 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Datele clinice 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.

Artrită asociată entezitei

Doza de AMGEVITA recomandată pentru pacienții cu artrită asociată entezitei de la vârsta de 6 ani se bazează pe greutate corporală (tabelul 2). AMGEVITA se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 2. Doza de AMGEVITA pentru pacienții cu artrită asociată entezitei

Greutatea pacientului	Doză
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.

Artrita psoriazică și spondiloartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Pentru indicațiile spondilită anchilozantă și artrită psoriazică nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii și adolescenți.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de AMGEVITA recomandată pentru pacienții cu psoriazis în plăci, cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani se bazează pe greutatea corporală (tabelul 3). AMGEVITA se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 3. AMGEVITA Doza pentru psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Greutatea pacientului	Doză
15 kg până la < 30 kg	Doza inițială de 20 mg, urmată de o doză de 20 mg administrată la două săptămâni, începând la o săptămână după doza inițială.
≥ 30 kg	Doza inițială de 40 mg, urmată de o doză de 40 mg administrată la două săptămâni, începând la o săptămână după doza inițială

Trebuie evaluată cu atenție continuarea tratamentului pe o durată mai mare de 16 săptămâni dacă pacienții nu răspund la tratament în acest interval de timp.

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

Siguranța adalimumab 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 adalimumab la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Hidrosadenită 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 pacienți adolescenți cu HS. Doza de AMGEVITA la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct. 5.2).

Doza de AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu AMGEVITA 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 AMGEVITA, 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 AMGEVITA nu este relevantă pentru această indicație.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Doza de AMGEVITA recomandată pentru inducție pentru pacienții cu boală Crohn cu vârsta între 6 și 17 ani se bazează pe greutatea corporală (tabelul 4). AMGEVITA se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 4. AMGEVITA Doza pentru boala Crohn la pacienți copii și adolescenți

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu săptămâna 4
< 40 kg	• 40 mg la săptămâna 0 și 20 mg la săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament și luând în considerare riscul mai mare de reacții adverse în cazul utilizării unor doze de inducție mai mari, poate fi utilizată următoarea doză: • 80 mg la săptămâna 0 și 40 mg la săptămâna 2	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 80 mg la săptămâna 0 și 40 mg la săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament și luând în considerare riscul mai mare de reacții adverse în cazul utilizării unor doze de inducție mai mari, poate fi utilizată următoarea doză: • 160 mg la săptămâna 0 și 80 mg la săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

Pacienții cu un răspuns insuficient la tratament pot beneficia de creșterea dozei:

- < 40 kg: 20 mg în fiecare săptămână
- ≥ 40 kg: 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată 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 adalimumab la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

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

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu săptămâna 4*
< 40 kg	80 mg în săptămâna 0 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) și 40 mg în săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 40 mg)	40 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	160 mg în săptămâna 0 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive) și 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi)	80 mg la două săptămâni

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

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

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

Copii și adolescenți cu uveită

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

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

Tabelul 6. Doza de AMGEVITA la pacienți copii cu uveită

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

Atunci când se inițiază tratamentul cu AMGEVITA, o doză de încărcare de 40 mg la pacienții cu greutatea < 30 kg sau 80 mg la 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 AMGEVITA la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

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

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

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Denumirea și numărul lotului medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar în vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice.

Infecții

Pacienții care utilizează antagoniști TNF au un risc crescut de apariție a infecțiilor grave. 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 AMGEVITA. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu AMGEVITA 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 AMGEVITA, 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 AMGEVITA trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea AMGEVITA 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 AMGEVITA la pacienții cu antecedente de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispute la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecții grave

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

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

Tuberculoză

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

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

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 grave însoțite sau nu de șoc și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu AMGEVITA. 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 AMGEVITA, 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA. Există o asocieră 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 AMGEVITA, 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 adalimumab. În timpul studiilor clinice, reacțiile alergice non-grave asociate tratamentului cu adalimumab au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente. După administrarea adalimumab, au fost raportate reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de AMGEVITA 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 grupul de control pentru adalimumab din cadrul 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 adulți 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 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 AMGEVITA. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu AMGEVITA (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 AMGEVITA la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

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

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

Din datele actuale, nu se cunoaște dacă tratamentul cu adalimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau a cancerului de colon. Toți pacienții cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienți cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară), sau care au avut anterior antecedente 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 adalimumab au fost raportate reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc AMGEVITA 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 AMGEVITA trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu artrită 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 AMGEVITA.

Pacienții tratați cu AMGEVITA pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuși în utero la AMGEVITA, nu este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de AMGEVITA 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. AMGEVITA trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). AMGEVITA este contraindicat în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu AMGEVITA trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele pre-existente.

Reacții autoimune

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

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

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

Nu este recomandată administrarea simultană a AMGEVITA cu alte MARMB (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 adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu AMGEVITA, 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 grave 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.

Conținut de sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Adalimumab 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 administrată împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea adalimumab în monoterapie. Administrarea adalimumab fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumab (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de AMGEVITA cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 “Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagoniști TNF”).

Administrarea simultană de AMGEVITA cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 “Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagoniști TNF”).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile 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 ultimul tratament cu AMGEVITA.

Sarcina

Un număr mare (aproximativ 2 100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu nașterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1 500 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. Proporția sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere la femeile cu PR tratate cu adalimumab a fost de 6/69 (8,7%) și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate (1,31 valoarea RR neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) și de 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și de 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate (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 cancere. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

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

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

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

Alăptarea

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, AMGEVITA poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumab 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, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidrosadenită 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.

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

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

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

S-au raportat de asemenea la adalimumab, infecții care pun viața în pericol 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 copiii și adolescenți au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în tabelul 7: 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 de frecvență, 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 în capitolele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 7. Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Infecții și infestări*	Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator (inclusiv infecții ale tractului respirator inferior și superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită și pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	infecții generalizate (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții micotice, infecții articulare
	Mai puțin frecvente	infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹⁾

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
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⁾
	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
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergii sezonieră)
	Mai puțin frecvente	sarcoidoză ¹⁾ , vasculită
	Rare	anafilaxie ¹⁾
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	creșterea lipidelor serice,
	Frecvente	hipokaliemie, creșterea acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	alterarea dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, insomnie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	cefalee
	Frecvente	parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	accident cerebrovascular ¹⁾ , tremor, neuropatie
	Rare	scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹⁾
Tulburări oculare	Frecvente	tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	vertij
	Mai puțin frecvente	surditate, tinitus
Tulburări cardiace*	Frecvente	tahicardie
	Mai puțin frecvente	infarct miocardic ¹⁾ , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom
	Mai puțin frecvente	anevrism aortic, obstrucții arteriale, tromboflebită

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Frecvente	astm bronșic, dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	embolism pulmonar ¹⁾ , pneumonie interstițială, bronhopneumonie cronică obstructivă, pneumopatie, revărsat pleural ¹⁾
	Rare	fibroză pulmonară ¹⁾
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	dureri abdominale, greață și vărsături,
	Frecvente	hemoragie gastro-intestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puțin frecvente	pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	perforație intestinală ¹⁾
Tulburări hepato-biliare*	Foarte frecvente	creșterea enzimelor hepatice serice
	Mai puțin frecvente	colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, creșterea bilirubinei serice
	Rare	hepatită, reactivare a hepatitei B ¹⁾ , hepatită autoimună ¹⁾
	Necunoscută	insuficiență hepatică ¹⁾

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă),
	Frecvente	apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) ¹⁾ , urticarie, vânăătăi (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie ¹⁾ , prurit
	Mai puțin frecvente	transpirații nocturne, răni
	Rare	eritem polimorf ¹⁾ , sindrom Stevens Johnson ¹⁾ , edem angioneurotic ¹⁾ , vasculită cutanată ¹⁾ 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
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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Investigații diagnostice*	Frecvente	tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creșterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate ²⁾
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedură	Frecvente	tulburări ale vindecării

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

** inclusiv studii deschise extinse

¹⁾ inclusiv datele din raportările spontane

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

Hidrosadenită 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 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 pacienți copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienți. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 192 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienți. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. Nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 93 de pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 65,3 ani-pacient în timpul unui studiu clinic cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți pediatrici cu uveită, la un număr de 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 cu adalimumab cu o durată de cel puțin 12 săptămâni la pacienții adulți cu artrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidrosadenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și uveită, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani-pacienți dintre 5291 pacienți tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95%), *versus* o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienți dintre 3444 pacienți din grupul control (durata medie de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 8,8 (6,0-13,0) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95%) și de 3,2 (1,3-7,6) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95%) și 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranță 95%) a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control.

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

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

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

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9% din pacienții tratați cu adalimumab și la 8,1% din pacienții care au primit placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în săptămâna 24. Doi pacienți din cei 3441 tratați cu adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului.

Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepato-biliare

În studiile controlate de fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu poliartrita reumatoidă și cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 104 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 3,7% dintre pacienții tratați cu adalimumab și 1,6% la 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 1,3% la pacienții din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creștere a ALT $\geq 3 \times$ LSN nu a avut loc în studiul de fază 3 cu adalimumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la <4 ani.

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

În studiile controlate de fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea și siguranța a două scheme de tratament de întreținere ajustate în funcție de greutate care au urmat tratamentului de inducție ajustat în funcție de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times$ 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 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 hidrosadenită 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 pacienții adulți cu uveită tratați cu adalimumab expunerea mediană a fost de 166,5 zile și respectiv de 105,0 zile la pacienții din grupul control, iar creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 2,4% dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 2,4% dintre pacienții din grupul control.

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

În studiile clinice pentru toate indicațiile, pacienții cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici și, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii și au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții care au primit adalimumab s-au

raportat, de asemenea, cazuri de insuficiență hepatică, precum și afecțiuni hepatice mai puțin severe, care pot preceda insuficiența hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

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

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

AMGEVITA 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 receptori TNF p55 și p75 de pe suprafața celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un CI50 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 (PCR) 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, boală Crohn, colită ulcerativă și hidrosadenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu adalimumab. La pacienții cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamației la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNF α .

La pacienții tratați cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidență dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrită reumatoidă

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

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

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

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

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

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

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II și III și obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 în săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile PR III și V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni și anume

întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut ca obiectiv primar final și modificarea calității vieții.

Răspuns ACR

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

Tabelul 8. Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate (procentul de pacienți)

Răspuns	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 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni, și studiul PR III la 24 și 52 săptămâni

^b 40 mg adalimumab administrate din două în două săptămâni

^c MTX=metotrexat

**p <0,01, adalimumab față de placebo

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 PCR (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienților care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluați, au menținut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienți care au fost randomizați cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 pacienți (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienți (63,2%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 41 pacienți (36%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 pacienți (79,0%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 pacienți (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 43 pacienți (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

În săptămâna 52, 42,9% din pacienții care au primit un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisiune clinică (DAS28 (PCR) <2,6) comparativ cu 20,6% din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4% din pacienții care au primit adalimumab în monoterapie. Tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisiuni a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau adalimumab în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p=0,447$).

Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial pentru adalimumab în monoterapie sau la tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7%) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

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

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

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

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

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (Interval ^b de 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 11).

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

	MTX n=257 (95% interval de încredere)	Adalimumab n=274 (95% interval de încredere)	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 JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

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

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire–HAQ) în toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un obiectiv primar prespecificat la Săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a 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 SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a 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 luni) și ameliorarea s-a menținut pe parcursul acestei perioade.

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

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

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

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

Tabelul 12. Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat-Studiul I - reducerea semnelor și simptomelor

Răspuns	Placebo N=107	Adalimumab N=208
ASAS ^a 20		
Săptămâna 2	16%	42%***
Săptămâna 12	21%	58%***
Săptămâna 24	19%	51%***
ASAS50		
Săptămâna 2	3%	16%***
Săptămâna 12	10%	38%***
Săptămâna 24	11%	35%***

Răspuns	Placebo N=107	Adalimumab N=208
ASAS70		
Săptămâna 2	0%	7%**
Săptămâna 12	5%	23%***
Săptămâna 24	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
Săptămâna 2	4%	20%***
Săptămâna 12	16%	45%***
Săptămâna 24	15%	42%***

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

^a Evaluare în spondilita anchilozantă

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

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

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

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, controlate placebo la pacienți cu spondiloartrită axială fără dovadă radiologică (*non-radiographic axial spondyloarthritis* = nr-axSpA). Studiul nr-axSpA I a evaluat pacienții cu nr-axSpA activă. Studiul nr-axSpA II a fost un studiu de întrerupere a tratamentului la pacienții cu nr-axSpA activă care au obținut remisiune în timpul tratamentului deschis cu Adalimumab.

Studiul nr-axSpA I

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

33 pacienți (18%) au fost tratați concomitent cu medicație antireumatică modificatoare de boală și 146 pacienți (79%) cu AINS, la momentul inițial. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de extensie deschisă, timp în care pacienții au fost tratați cu adalimumab 40 mg, administrată subcutanat din două în două săptămâni, până la o perioadă adițională de până la 144 săptămâni. Rezultatele din săptămâna 12 au arătat o îmbunătățire semnificativă a semnelor și simptomelor nr-axSpA activă, la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu cei cărora le-a fost administrat placebo (tabelul 13).

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

Dublu-orb răspuns în săptămâna 12	Placebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS remisie parțială	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS Boală inactivă	4%	24%***

Dublu-orb răspuns în săptămâna 12	Placebo N=94	Adalimumab N=91
hs-PCR ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h RMN Articulații sacroiliace ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN Coloană	-0,2	-1,8**

^a Evaluare conform Societății internaționale de SpondiloArtrită

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

^c Scor de activitate a spondilitei anchilozante

^d modificare medie față de valoarea inițială

^e n=91 placebo și n=87 adalimumab

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

^g n=73 placebo și n=70 adalimumab

^h Consorțiul de Cercetare pentru Spondiloartrită din Canada

ⁱ n=84 placebo și adalimumab

^j n=82 placebo și n=85 adalimumab

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

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

Oprirea inflamației

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

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

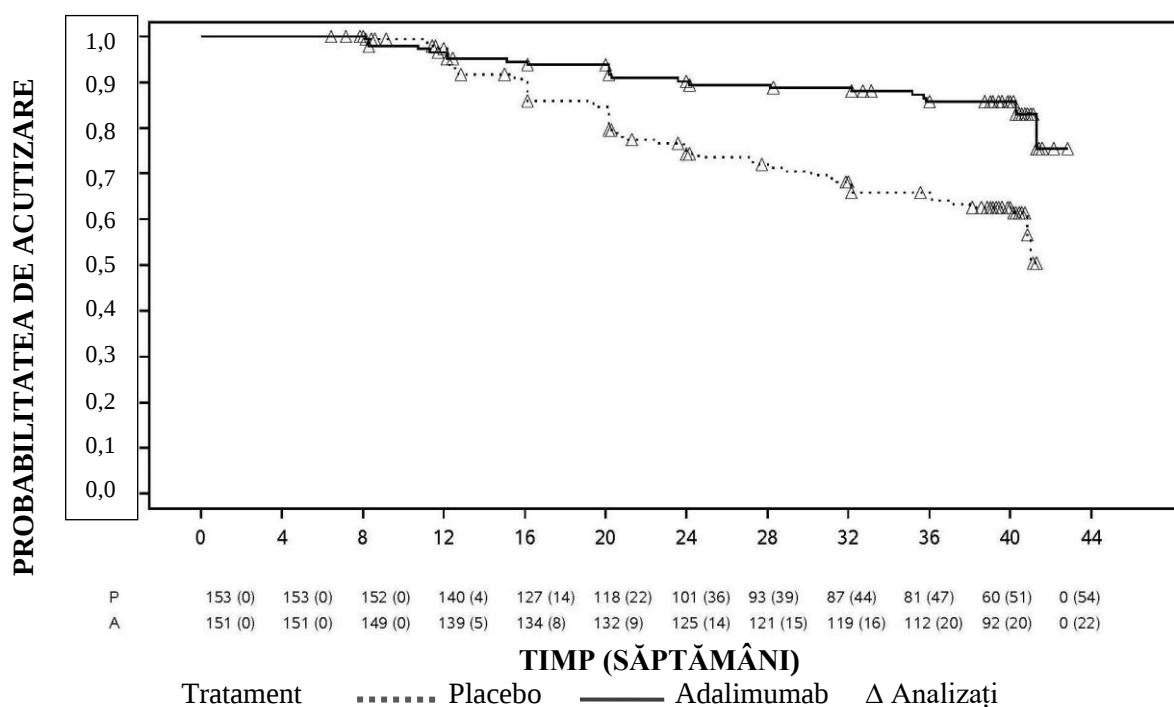
Au fost evaluate calitatea vieții în relație cu sănătatea și starea fizică, utilizând chestionarele HAQ-S și SF 36. Comparativ cu placebo, adalimumab a arătat o îmbunătățire semnificativ statistică mai mare în scorul total HAQ-S și scorul componentei fizice SF-36 (SCF) de la momentul inițial până în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

Studiul nr-axSpA II

673 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu bazal al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] cu valoarea 7.0), care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la ≥ 2 AINS, ori o contraindicație pentru AINS au fost evaluați în perioada deschisă a studiului nr-axSpA II în care li s-a administrat Adalimumab 40 mg la două săptămâni pentru 28 de săptămâni. Acești pacienți au prezentat de asemenea dovezi obiective ale inflamației la nivelul articulațiilor sacroiliace sau coloanei vertebrale prin evaluarea RMN sau prin niveluri crescute ale hs-PCR. Pacienții la care s-a obținut remisiunea susținută pentru o perioadă de cel puțin 12 săptămâni (N=305) (ASDAS $< 1,3$ la săptămânile 16, 20, 24 și 28) în timpul perioadei de tratament deschis au fost apoi randomizați fie pentru continuarea tratamentului cu Adalimumab 40 mg la două săptămâni (N=152) sau cu placebo (N=153) pentru o perioadă suplimentară de 40 de săptămâni într-un studiu dublu orb, controlat placebo (durata totală a studiului fiind de 68 săptămâni). Pacienților acutizați în timpul perioadei dublu-orb a studiului li s-a permis administrarea Adalimumab 40 mg la două săptămâni ca tratament de salvare, pentru cel puțin 12 săptămâni.

Criteriul final principal privind eficacitatea a fost procentul de pacienți fără acutizare până în săptămâna 68 de studiu. Acutizarea a fost definită ca ASDAS $\geq 2,1$ în două vizite consecutive la patru săptămâni. Un procent mai mare de pacienți tratați cu Adalimumab nu au prezentat acutizarea bolii în timpul perioadei de studiu dublu-orb, în comparație cu pacienții tratați cu placebo (70,4% versus 47,1%, $p < 0,001$) (figura 1).

Figura 1. Curbele Kaplan-Meier care sumarizează timpul până la acutizare în studiul nr-axSpA II



Notă: P = Placebo (număr la risc (acutizați)); A = ADALIMUMAB (număr la risc (acutizați)).

Printre cei 68 de pacienți acutizați în grupul alocat întreruperii tratamentului, 65 de pacienți au completat 12 săptămâni de tratament de salvare cu adalimumab, dintre care 37 (56,9%) au obținut din nou remisiunea (ASDAS < 1,3) după 12 săptămâni de la reînceperea tratamentului deschis.

Până în săptămâna 68, pacienții care au primit tratament continuu cu adalimumab au demonstrat o îmbunătățire semnificativ statistică a semnelor și simptomelor de nr-axSpA activă comparativ cu pacienții alocați brațului cu întreruperea tratamentului în timpul perioadei dublu-orb a studiului (tabelul 14).

Tabelul 14. Răspunsul de eficacitate în perioada controlată placebo a studiului nr-axSpA II

Răspunsul dublu-orb la 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 Remisiune Parțială	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c Boală Inactivă	33,3%	57,2%***
Activare Parțială ^d	64,1%	40,8%***

^a Evaluarea Societății Internaționale de SpondiloArtrită

^b Valorile de bază sunt definite ca valorile de bază din brațul deschis când pacienții au boală activă.

^c Scorul de Activitate al Spondilitei Anchilozante

^d Activarea Parțială este definită ca ASDAS $\geq 1,3$ dar < 2,1 în 2 vizite consecutive.

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

Artrită psoriazică

În două studii clinice placebo-controlate, studiile APs I și II, efectuate la pacienți cu artrită psoriazică 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, 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 MARB. La finalul ambelor studii, au fost înrolați 383 pacienți în studiul extins deschis, cărora li s-a administrat adalimumab 40 mg la 2 săptămâni.

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

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

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

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

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

N/A 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 evaluate modificările radiologice. S-au efectuat radiografii ale mâinilor, încheieturilor mâinii și ale picioarelor în faza inițială și în săptămâna 24 în timpul perioadei dublu-orb atunci când pacienții utilizau adalimumab sau placebo și în săptămâna 48 atunci când toți pacienții erau în perioada deschisă cu adalimumab. A fost utilizat un Scor Sharp Total modificat (SSTm) care a inclus articulațiile interfalangiene distale (de exemplu, 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±DS) 0,8±2,5 la grupul ce a utilizat placebo (în săptămâna 24) comparativ cu 0,0±1,9; (p<0,001) la grupul tratat cu adalimumab (în săptămâna 48).

Din pacienții tratați cu adalimumab care nu au avut progresie din punct de vedere radiologic de la momentul inițial până în săptămâna 48 (n=102), 84% au continuat să nu prezinte progresie din punct de vedere radiologic pe parcursul a 144 săptămâni de tratament. Pacienții tratați cu adalimumab au demonstrat o îmbunătățire a activității fizice semnificativă statistic în săptămâna 24, conform testelor HAQ și Chestionarului Short Form Health (SF 36) comparativ cu cei care au utilizat placebo. Îmbunătățirea activității fizice a continuat în timpul extensiei deschise până în săptămâna 136.

Psoriazis

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

psoriazis și concomitent psoriazis palmar și/sau plantar care erau candidați la un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (Studiul III referitor la psoriazis).

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

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

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

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

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

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

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

^b p <0,001, adalimumab versus placebo

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

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

^a p <0,001 adalimumab versus placebo

^b p <0,001 adalimumab versus metotrexat

^c p <0,01 adalimumab versus placebo

^d p <0,05 adalimumab versus metotrexat

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

În Studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienții care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 săptămâni și au continuat tratamentul cu adalimumab într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți a fost 74,7% și respectiv 59,0%. Într-o analiză în care toți pacienții care au fost scoși din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost considerați non-responsivi, PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți au fost 69,6% și respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 pacienți care au răspuns la tratament în mod constant, au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere și de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp mediu 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 pacienți 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 momentul inițial, 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% (92/349) și 37,8% (132/349) dintre pacienții cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal din cauza răspunsului PASI sub 50%, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 și respectiv 24.

În Studiul III cu privire la psoriazis (REACH) a fost comparată eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 72 de pacienți cu placcard 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 (începând 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%, comparativ cu 4,3% [$P = 0,014$]).

În studiul IV cu privire la psoriazis a fost comparată eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 de pacienți adulți cu psoriazis al unghiilor, moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab de 80 mg urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (începând cu o săptămână după administrarea dozei inițiale) sau placebo timp de 26 săptămâni urmată de tratamentul de tip deschis cu adalimumab pentru încă 26 de săptămâni. Analiza psoriazisului la nivelul unghiilor a inclus Indicele de severitate modificat a psoriazisului unghiilor (Modified Nail Psoriasis Severity Index = mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghiilor (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis = PGA-F) și Indicele severității psoriazisului unghiilor (Nail Psoriasis Severity Index = NAPSI) (a se vedea tabelul 18). Adalimumab a demonstrat un beneficiu terapeutic în cazul pacienților cu

psoriazis al unghiilor cu afectare diferită a pielii implicate ($SC \geq 10\%$ (60% dintre pacienți) și $SC < 10\%$ și $\geq 5\%$ (40% dintre pacienți)).

Tabelul 18. Rezultatele eficacității studiului Ps IV la 16, 26 și 52 de săptămâni

Criteriu final de evaluare	Săptămâna 16 Placebo-controlat		Săptămâna 26 Placebo-controlat		Săptămâna 52 Tratament de tip deschis
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg la fiecare 2 săptămâni N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg la fiecare 2 săptămâni N = 109	Adalimumab 40 mg la fiecare 2 săptămâni N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F fără leziune/leziune minimă și ≥ 2 -grade îmbunătățire (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Modificarea procentului pentru NAPSI total pentru unghii (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab versus placebo					

Pacienții tratați cu adalimumab au prezentat îmbunătățiri semnificative statistic în săptămâna 26, comparativ cu placebo în DLQI.

Hidrosadenită supurativă

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

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

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

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

Răspuns clinic

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

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

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

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

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

^a Dintre toți pacienții randomizați

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

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

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

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

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

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

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

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

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în săptămâna 12 și care au primit tratament săptămânal continuu cu adalimumab, rata HiSRC în săptămâna 48 a fost de 68,3% și în săptămâna 96 a fost de 65,1%. Tratamentul pe termen mai lung cu adalimumab 40 mg pe săptămână timp de 96 de săptămâni nu a identificat noi aspecte privind siguranța.

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

Boală Crohn

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

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

În studiul BC III 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. 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 21.

Tabelul 21. 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 80/40 mg N=75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12%	24%	36%*	7%	21%*
Răspuns clinic (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* p<0,001

** p<0,01

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

În studiul BC III, în Săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în Săptămâna 4, 48% au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în tabelul 22. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

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

Tabelul 22. Menținerea remisiei clinice și a răspunsului (procentul pacienților)

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

Dintre pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43% care au primit tratament de întreținere cu 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 după săptămâna 12 nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct.4.2).

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

Calitatea vieții

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

Colita ulcerativă

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

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

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

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

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

Tabelul 23. Răspuns, remisie și vindecarea mucoasei în Studiul UC-II (procentul pacienților)

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

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

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

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

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

^a Pentru aceia care au utilizat inițial corticosteroizi

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

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

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

Rata spitalizării

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

Calitatea vieții

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

Uveită

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

Studiu 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 initial 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 24). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumab asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2).

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

Analiză Tratament	N	Eșec N (%)	Timp mediu până la eșec (luni)	SR ^a	IÎ 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

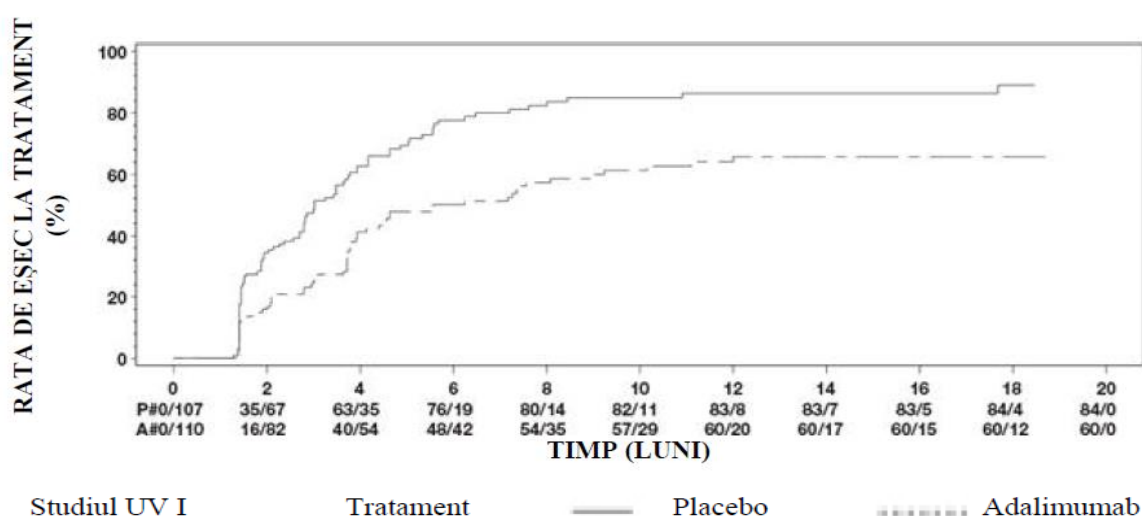
Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (Studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (Studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

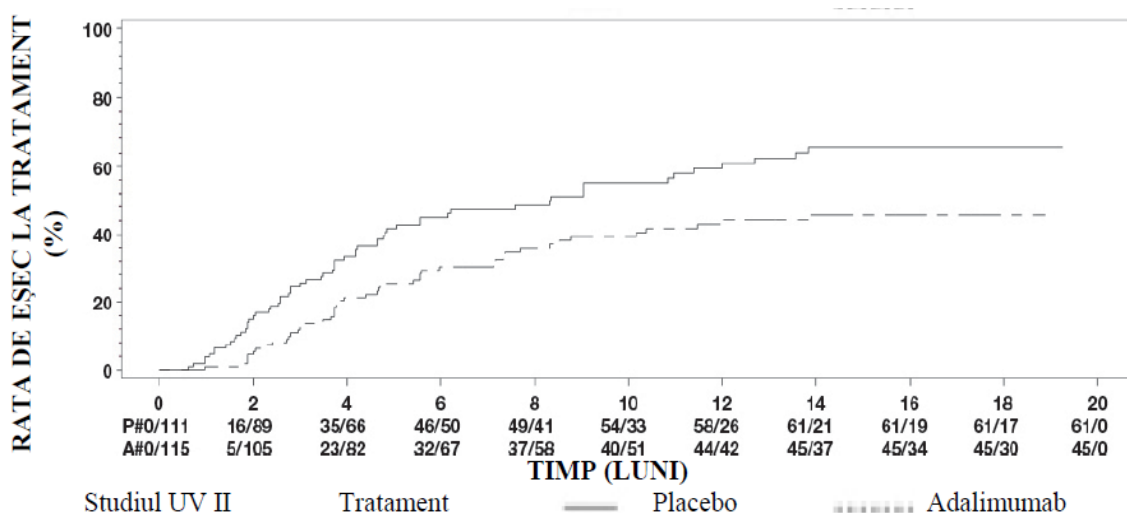
^a SR pentru adalimumab comparativ cu placebo al scăderii proporționale a riscului având ca factor tratamentul.

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

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

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





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

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

Din cei 424 subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a Studiilor UV I și UV II, 60 subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74%) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3%) au fost în stare de repaus a bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA de grad $\leq 0,5 +$, a 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 adalimumab 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 adalimumab 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 pot apărea 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

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, cu grupuri paralele la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludeare 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 maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toți pacienții au primit adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg la două săptămâni, timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doza minimă, mediană și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în tabelul 25.

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

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

Pacienții care au avut răspuns ACR pediatric 30 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 26. Răspunsul ACR pediatric 30 din studiul AJI forma poliarticulară

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

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

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Printre pacienții care au răspuns în săptămâna 16 ($n=144$), răspunsul ACR pediatric 30/50/70/90 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 mai puțini pacienți au dezvoltat anticorpi atunci când au utilizat tratament cu adalimumab asociat cu MTX, în comparație cu adalimumab în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă utilizarea adalimumab în asociere cu MTX și utilizarea adalimumab 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 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/m^2 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 MTX, mai puțini raportând că au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În săptămâna 12 și săptămâna 24, răspunsul PedACR30 a fost 93,5% și respectiv 90%, utilizând datele observate. Procentul pacienților cu PedACR50/70/90 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 pediatrice 30 s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 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/m^2 suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă timp în care pacienții au utilizat adalimumab 24 mg/m^2 suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni timp de încă 192 săptămâni. Criteriul final principal a fost modificat procentual de la Faza inițială până în Săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (tumefacție nedatorată deformării sau articulațiilor care și-au pierdut mobilitatea plus durere și/sau sensibilitate la atingere), care a fost obținută cu o scădere procentuală medie de -62,6% (modificare mediană procentuală de -88,9%) la grupul tratat cu adalimumab, comparativ cu -11,6% (modificare mediană procentuală de -50,0%) la pacienții care au primit placebo. Îmbunătățirea numărului 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 tratat cu 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 dureroase, numărul articulațiilor umflate, răspunsul PedACR 50 și răspunsul PedACR 70.

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 MTX.

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

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

^a MTX = metotrexat

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

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

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

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

Hidradenită supurativă la adolescenți

Nu s-a desfășurat niciun studiu clinic cu adalimumab la pacienți adolescenți cu HS. Eficacitatea utilizării adalimumabului în tratamentul pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită pe baza eficacității demonstrate și a relației expunere-răspuns la pacienții adulți cu HS și pe baza probabilității ca evoluția bolii, fiziopatologia și efectele medicamentului să fie 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 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 ≥ 40 kg) la 192 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn (BC) moderată până la severă, definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor > 30 . 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 ≥ 40 kg și 80 mg și, respectiv, 40 mg pentru pacienții < 40 kg.

În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în funcție de greutatea corporală avută la timpul respectiv pentru a primi fie doza redusă, fie doza standard de întreținere, cum sunt prezentate în tabelul 28.

Tabelul 28. Tratament de întreținere

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

Rezultatele eficacității

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

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

Tabelul 29. Studiu BC la copii – Remisia clinică și răspunsul 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 doză standard versus doză redusă

Tabelul 30. Studiu BC la copii – Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor 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 p ¹
Întreruperea corticosteroizilor			
Săptămâna 26	84,8%	65,8%	0,066
Săptămâna 52	69,7%	60,5%	0,420
Întreruperea medicamentelor imunomodulatoare²			
Săptămâna 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisia fistulei³			
Săptămâna 26	46,7%	38,1%	0,608
Săptămâna 52	40%	23,8%	0,303

¹valoarea p pentru comparația doză standard versus doză redusă.

²Tratamentul cu medicamente imunosupresante trebuie întrerupt în sau după Săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului dacă pacientul a întrunit criteriile de răspuns clinic.

³definit 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 ale Indicelui de Masă Corporală și vitezei 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 parametrii calității 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 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.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

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

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu adalimumab la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni. Înainte de modificarea designului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

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

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

Rezultatele privind eficacitatea

Criteriile finale primare colective de evaluare ale studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS

(scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în săptămâna 8.

Ratele de remisie clinică conform PMS în săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de adalimumab în regim dublu-orb sunt prezentate în tabelul 31.

Tabelul 31. Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Adalimumab^a Maximum 160 mg în săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	Adalimumab^{b, c} Maximum 160 mg în săptămâna 0 și săptămâna 1 N=47
Remisie clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Adalimumab 2.4 mg/kg (maximum 160 mg) în săptămâna 0, placebo în săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în săptămâna 2 ^b Adalimumab 2.4 mg/kg (maximum 160 mg) în săptămâna 0 și săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în săptămâna 2 ^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în săptămâna 0 și săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în săptămâna 2 Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în săptămâna 4 și săptămâna 6 Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare		

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

Tabelul 32. Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Adalimumab^a Maximum of 40 mg la două săptămâni N=31	Adalimumab^b Maximum of 40 mg în fiecare săptămână N=31
Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în săptămâna 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)

	Adalimumab^a Maximum of 40 mg la două săptămâni N=31	Adalimumab^b Maximum of 40 mg în fiecare săptămână N=31
Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8 ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână ^c La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru săptămâna 52		

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

Tabelul 33. Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

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

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

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu adalimumab.

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

Uveită la copii

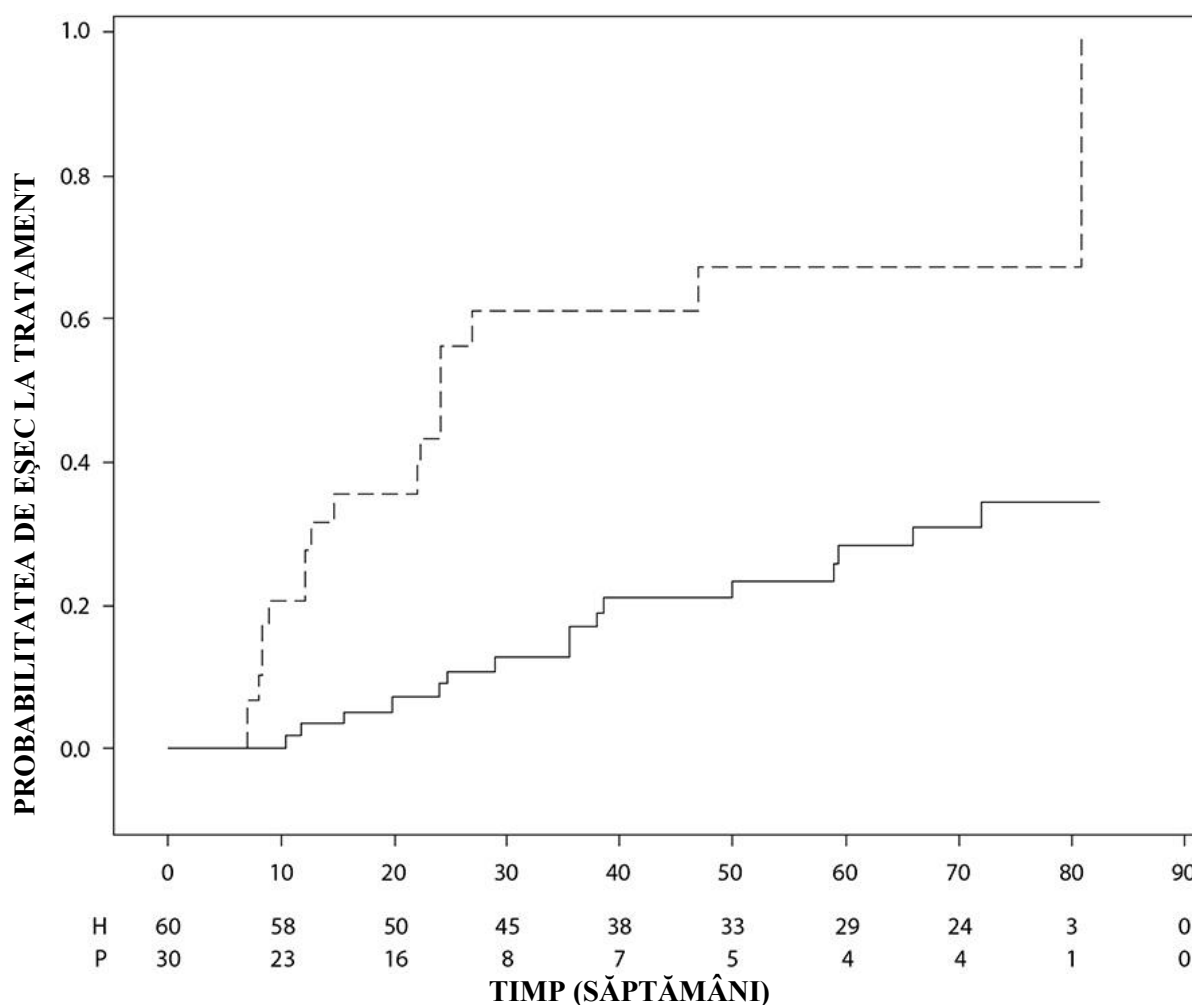
Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 pacienți copii cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI activă asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni.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

Obiectivul primar a fost „timpul până la apariția eșecului la tratament”. Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea de comorbidități 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 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 la 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 3. Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii



Tratament - - - - - Placebo ————— Adalimumab

Notă: P = Placebo (numărul celor care prezintă risc); H = Adalimumab (numărul celor care prezintă risc).

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

După administrarea subcutanată a 24 mg/m² (doza maximă de 40 mg) la două săptămâni la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta între 4 și 17 ani, media concentrațiilor serice ale adalimumab, 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 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 6,0 ± 6,1 μg/ml (101% CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat și de 7,9 ± 5,6 μg/ml (71,2% CV) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m² (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, concentrațiilor serice medii la starea de echilibru ale adalimumab (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 fiecare două săptămâni la pacienți adulți cu spondiloartrită axială non-radiografică, concentrația medie (±DS) de platou la săptămâna 68 a fost de 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 (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).

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

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

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

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

săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media ($\pm$ DS) concentrațiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ pentru pacienții cu greutatea <40 kg (80/40 mg).

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

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

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

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

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populationale 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.

Populația farmacocinetică și modelarea și simularea farmacocinetică/farmacodinamică au estimat o expunere și eficacitate a adalimumabului la pacienții tratați cu o doză de 80 mg la două săptămâni comparabile cu valorile observate la pacienții tratați cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu AR, HS, CU, BC sau Ps, pacienți adolescenți cu HS și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitatea maximă de răspuns ACR50 pediatric (EC50) a fost de 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% II: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

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

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 pacienți au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creșterea greutateii 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 plasmatiche 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

Adalimumab 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 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

Acid acetic glacial

Sucroză

Polisorbat80

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută sau pen-ul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Seringa preumplută sau penul preumplut se pot păstra la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile. Seringa preumplută sau penul preumplut trebuie protejate de lumină și aruncate dacă nu se utilizează în perioada de 14 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

AMGEVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

0,4 ml soluție în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu un piston (din cauciuc bromobutilic) și un ac din oțel inoxidabil cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic).

Mărime de ambalaj cu 1 seringă preumplută.

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

0,8 ml soluție în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu un piston (din cauciuc bromobutilic) și un ac din oțel inoxidabil cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic).

Mărime de ambalaj cu 1, 2, 4 sau ambalaj multiplu de 6 (3 cutii a câte 2) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut

0,8 ml soluție injectabilă în pen preumplut pentru utilizare de către pacient care conține o seringă preumplută (sticlă de tip I). Penul este un dispozitiv de injecție mecanică portabil de unică folosință. Capacul acului penului preumplut conține cauciuc sintetic.

Mărime de ambalaj cu 1, 2, 4 sau ambalaj multiplu de 6 (3 cutii a câte 2) penuri preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AMGEVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/16/1164/001 – 1 seringă preumplută

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/16/1164/002 – 1 seringă preumplută

EU/1/16/1164/003 – 2 seringi preumplute

EU/1/16/1164/004 – 4 seringi preumplute

EU/1/16/1164/005 – 6(3x2) seringi preumplute, ambalaj multiplu

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut

EU/1/16/1164/006 – 1 pen preumplut

EU/1/16/1164/007 – 2 penuri preumplute

EU/1/16/1164/008 – 4 penuri preumplute

EU/1/16/1164/009 – 6(3x2) penuri preumplute, ambalaj multiplu

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 martie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AMGEVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.
AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.
AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.
AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut.
AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în pen preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

AMGEVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 20 mg în 0,2 ml soluție (100 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 40 mg în 0,4 ml soluție (100 mg/ml).

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 80 mg în 0,8 ml soluție (100 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut

Fiecare pen preumplut conține adalimumab 40 mg în 0,4 ml soluție (100 mg/ml).

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în pen preumplut

Fiecare pen preumplut conține adalimumab 80 mg în 0,8 ml soluție (100 mg/ml).

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție injectabilă (injecție) în pen preumplut (SureClick)

Soluție limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

AMGEVITA 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 (MARMB), inclusiv metotrexat, este inadecvat.

- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți netratați anterior cu metotrexat.

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

S-a demonstrat că AMGEVITA 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

AMGEVITA în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice acute forma poliarticulară, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe MARMB a fost inadecvat. AMGEVITA 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 adalimumab la pacienții cu vârsta sub 2 ani.

Artrită asociată entezitei

AMGEVITA 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)

AMGEVITA 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

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

Artrită psoriazică

AMGEVITA este indicat în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la MARMB este inadecvat. La pacienții cu subtipul de boală poliarticulară simetrică s-a demonstrat prin folosirea razelor X că AMGEVITA reduce rata de progresie a afectării articulațiilor periferice (vezi pct. 5.1) și îmbunătățește activitatea fizică.

Psoriazis

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

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

AMGEVITA 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.

Hidrosadenită supurativă (HS)

AMGEVITA este indicat pentru tratamentul hidrosadenitei supurative (acnee inversa) 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

AMGEVITA 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.

Boală Crohn la copii și adolescenți

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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.

Colită ulcerativă la copii și adolescenți

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

Uveită

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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 AMGEVITA trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat AMGEVITA. Înainte de inițierea tratamentului cu AMGEVITA, 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 AMGEVITA trebuie să primească un card de atenționare special.

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

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

Doze

Poliartrită reumatoidă

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

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu AMGEVITA. 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 AMGEVITA 40 mg administrată o dată la două săptămâni, pot beneficia de creșterea dozei de adalimumab la 40 mg, o dată pe săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Datele disponibile despre adalimumab 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.

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile 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 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 AMGEVITA recomandată pentru pacienții cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată.

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

Psoriazis

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

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

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

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile individuale de tratament.

Hidrosadenită supurativă

Doza recomandată de AMGEVITA la pacienții adulți cu hidrosadenită supurativă (HS) este inițial de 160 mg în Ziua 1 (administrată sub formă de două injecții a 80 mg într-o zi sau sub formă de o injecție a 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu în Ziua 15. Două săptămâni mai târziu (Ziua 29) se continuă cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni. Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu AMGEVITA, 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 AMGEVITA 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni (vezi pct. 5.1).

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

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile individuale de tratament.

Boală Crohn

La inițierea tratamentului, doza de AMGEVITA recomandată pentru pacienții adulți cu boala Crohn activă 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 două injecții de 80 mg într-o zi sau două o injecției de 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg în săptămâna 2, cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului.

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

În timpul tratamentului de întreținere, medicamentele corticosteroidiene se întrerup progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

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

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

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile individuale de tratament.

Colită ulcerativă

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

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

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

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obține de obicei în 2-8 săptămâni de tratament. Tratamentul cu AMGEVITA nu trebuie continuat la pacienții care nu au răspuns la tratament în timpul acestei perioade.

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile individuale de tratament.

Uveită

Doza de AMGEVITA inițială recomandată pentru pacienții adulți cu uveită este de 80 mg, urmată de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Experiența legată de inițierea tratamentului cu adalimumab în monoterapie este limitată. Tratamentul cu AMGEVITA 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 AMGEVITA.

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

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile individuale de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Adalimumab nu a fost studiat în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se poate face nicio recomandare asupra dozei.

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la vârsta de 2 ani

Doza de AMGEVITA recomandată pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la vârsta de 2 ani se bazează pe suprafața corporală (tabelul 1). AMGEVITA se administrează injectabil subcutanat la două săptămâni.

Tabelul 1. Doza de AMGEVITA pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Greutatea pacientului	Doză
10 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Datele clinice 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.

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile individuale de tratament.

Artrită asociată entezitei

Doza de AMGEVITA recomandată pentru pacienții cu artrită asociată entezitei de la vârsta de 6 ani se bazează pe greutate corporală (tabelul 2). AMGEVITA se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 2. Doza de AMGEVITA pentru pacienții cu artrită asociată entezitei

Greutatea pacientului	Doză
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.

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile individuale de tratament.

Artrita psoriazică și spondiloartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Pentru indicațiile spondilită anchilozantă și artrită psoriazică nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii și adolescenți.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de AMGEVITA recomandată pentru pacienții cu psoriazis în plăci, cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani se bazează pe greutatea corporală (tabelul 3). AMGEVITA se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 3. AMGEVITA Doza pentru psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Greutatea pacientului	Doză
15 kg până la < 30 kg	Doza inițială de 20 mg, urmată de o doză de 20 mg administrată la două săptămâni, începând la o săptămână după doza inițială.
≥ 30 kg	Doza inițială de 40 mg, urmată de o doză de 40 mg administrată la două săptămâni, începând la o săptămână după doza inițială

Trebuie evaluată cu atenție continuarea tratamentului pe o durată mai mare de 16 săptămâni dacă pacienții nu răspund la tratament în acest interval de timp.

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

Siguranța adalimumab 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 adalimumab la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile individuale de tratament.

Hidrosadenită 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 pacienți adolescenți cu HS. Doza de AMGEVITA la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct. 5.2).

Doza de AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu AMGEVITA 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 AMGEVITA, 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 AMGEVITA nu este relevantă pentru această indicație.

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile individuale de tratament.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Doza de AMGEVITA recomandată pentru inducție pentru pacienții cu boală Crohn cu vârsta între 6 și 17 ani se bazează pe greutatea corporală (tabelul 4). AMGEVITA se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 4. AMGEVITA Doza pentru boala Crohn la pacienți copii și adolescenți

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu săptămâna 4
< 40 kg	• 40 mg la săptămâna 0 și 20 mg la săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament și luând în considerare riscul mai mare de reacții adverse în cazul utilizării unor doze de inducție mai mari, poate fi utilizată următoarea doză: • 80 mg la săptămâna 0 și 40 mg la săptămâna 2	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 80 mg la săptămâna 0 și 40 mg la săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament și luând în considerare riscul mai mare de reacții adverse în cazul utilizării unor doze de inducție mai mari, poate fi utilizată următoarea doză: • 160 mg la săptămâna 0 și 80 mg la săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

Pacienții cu un răspuns insuficient la tratament pot beneficia de creșterea dozei:

- < 40 kg: 20 mg în fiecare săptămână
- ≥ 40 kg: 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată 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 adalimumab la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile individuale de tratament.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

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

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu săptămâna 4*
< 40 kg	• 80 mg în săptămâna 0 (administrată sub formă de o injecție a 80 mg într-o zi) și • 40 mg în săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 40 mg)	40 mg la două săptămâni

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu săptămâna 4*
≥ 40 kg	160 mg în săptămâna 0 (administrată sub formă de două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi timp de două zile consecutive) și 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 80 mg într-o zi)	80 mg la două săptămâni

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

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

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

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile individuale de tratament.

Copii și adolescenți cu uveită

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

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

Tabelul 6. Doza de AMGEVITA la pacienți copii cu uveită

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

Atunci când se inițiază tratamentul cu AMGEVITA, o doză de încărcare de 40 mg la pacienții cu greutatea < 30 kg sau 80 mg la 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 AMGEVITA la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea medicamentului AMGEVITA 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).

AMGEVITA poate fi disponibil în diferite concentrații și/sau prezentări, în funcție de necesitățile individuale de tratament.

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

Tuberculoză activă sau alte infecții severe 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

Denumirea și numărul lotului medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar în vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice.

Infecții

Pacienții care utilizează antagoniști TNF au un risc crescut de apariție a infecțiilor grave. 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 AMGEVITA. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu AMGEVITA 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 AMGEVITA, 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 AMGEVITA trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea AMGEVITA 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 AMGEVITA la pacienții cu antecedente de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispute la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecții grave

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

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

Tuberculoză

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

Înainte de inițierea tratamentului cu AMGEVITA, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inactive (latente). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienților, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. Testele de

screening adecvate (de exemplu intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică) trebuie efectuate la toți pacienții (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea acestor teste și rezultatele să fie înregistrate pe “Cardul de avertizare al pacientului”. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții cu boală severă sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 grave însoțite sau nu de șoc și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu AMGEVITA. 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 AMGEVITA, 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 AMGEVITA trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și câteva luni după terminarea

terapii. 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA. Există o asocieră 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 AMGEVITA, 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 adalimumab. În timpul studiilor clinice, reacțiile alergice non-grave asociate tratamentului cu adalimumab au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente. După administrarea adalimumab, au fost raportate reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de AMGEVITA 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 grupul de control pentru adalimumab din cadrul 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 adulți 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 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 AMGEVITA. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu AMGEVITA (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 AMGEVITA la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

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

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

Din datele actuale, nu se cunoaște dacă tratamentul cu adalimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau a cancerului de colon. Toți pacienții cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienți cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară), sau care au avut anterior antecedente 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 adalimumab au fost raportate reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc AMGEVITA 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 AMGEVITA trebuie luat în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu artrită 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 AMGEVITA.

Pacienții tratați cu AMGEVITA pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuși in utero la AMGEVITA, nu este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de AMGEVITA 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. AMGEVITA trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). AMGEVITA este contraindicat în cazul insuficienței cardiace moderate/severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu AMGEVITA trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele pre-existente.

Reacții autoimune

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

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

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

Nu este recomandată administrarea simultană a AMGEVITA cu alte MARMB (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 adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu AMGEVITA, 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 grave 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.

Conținut de sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Adalimumab 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 administrată împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea adalimumab în monoterapie. Administrarea adalimumab fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumab (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de AMGEVITA cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 “Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagoniști TNF”).

Administrarea simultană de AMGEVITA cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 “Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagoniști TNF”).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile 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 ultimul tratament cu AMGEVITA.

Sarcina

Un număr mare (aproximativ 2 100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu nașterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1 500 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. Proporția sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere la femeile cu PR tratate cu adalimumab a fost de 6/69 (8,7%) și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate (1,31 valoarea RR neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) și de 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și de 3/32 (9,4%) la la femeile cu BC netratate (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 cancere. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

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

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

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

Alăptarea

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, AMGEVITA poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumab a fost studiat la 9 506 pacienți în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate și deschise o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei), precum și pacienți cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidrosadenită supurativă și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6 089 pacienți care au primit adalimumab și 3 801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

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

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

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

S-au raportat de asemenea la adalimumab, infecții care pun viața în pericol 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 copiii și adolescenți au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în tabelul 7: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, 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 în capitolele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 7. Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări*	Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator (inclusiv infecții ale tractului respirator inferior și superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită și pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	infecții generalizate (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții micotice, infecții articulare
	Mai puțin frecvente	infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioïdomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹⁾

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
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⁾
	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
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	hipokaliemie, creșterea acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări psihice	Frecvente	alterarea dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	cefalee
	Frecvente	parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	accident cerebrovascular ¹⁾ , tremor, neuropatie
	Rare	scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹⁾
Tulburări oculare	Frecvente	tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	vertij
	Mai puțin frecvente	surditate, tinitus
Tulburări cardiace*	Frecvente	tahicardie
	Mai puțin frecvente	infarct miocardic ¹⁾ , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom
	Mai puțin frecvente	anevrism aortic, obstrucții arteriale, tromboflebită

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Frecvente	astm bronșic, dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	embolism pulmonar ¹⁾ , pneumonie interstițială, bronhopneumonie cronică obstructivă, pneumopatie, revărsat pleural ¹⁾
	Rare	fibroză pulmonară ¹⁾
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	dureri abdominale, greață și vărsături,
	Frecvente	hemoragie gastro-intestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puțin frecvente	pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	perforație intestinală ¹⁾
Tulburări hepato-biliare*	Foarte frecvente	creșterea enzimelor hepatice serice
	Mai puțin frecvente	colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, creșterea bilirubinei serice
	Rare	hepatită, reactivare a hepatitei B ¹⁾ , hepatită autoimună ¹⁾
	Necunoscută	insuficiență hepatică ¹⁾

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă),
	Frecvente	apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) ¹⁾ , urticarie, 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⁾ , edem angioneurotic 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
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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Investigații diagnostice*	Frecvente	tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creșterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate ²⁾
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedură	Frecvente	tulburări ale vindecării

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

** inclusiv studii deschise extinse

¹⁾ Inclusiv datele din raportările spontane.

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

Hidrosadenită 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 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 pacienți copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienți. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 192 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienți. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. Nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 93 de pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 65,3 ani-pacient în timpul unui studiu clinic cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți pediatrici cu uveită, la un număr de 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 cu adalimumab cu o durată de cel puțin 12 săptămâni la pacienții adulți cu artrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidrosadenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și uveită, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1 000 ani-pacienți dintre 5 291 pacienți tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95%), *versus* o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1 000 ani-pacienți dintre 3 444 pacienți din grupul control (durata medie de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 8,8 (6,0-13,0) per 1 000 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95%) și de 3,2 (1,3-7,6) per 1 000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinomele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4-5,4) per 1 000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de siguranță 95%) și 0,6 (0,1-4,5) per 1 000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranță 95%) a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1 000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1-4,5) per 1 000 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 6 427 pacienți și peste 26 439 ani-pacienți de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip ne-melanom, de aproximativ 8,5 per 1 000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9,6 per 1 000 ani-pacienți și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1 000 ani-pacienți.

În experiența de după punerea pe piață, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienții cu artrită reumatoidă, a fost raportată spontan o rată a afecțiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1 000 ani tratament-pacienți. Rata raportată spontan pentru cancerul cutanat de tip ne-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1 000 ani tratament-pacienți (vezi pct. 4.4).

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

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9% din pacienții tratați cu adalimumab și la 8,1% din pacienții care au primit placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în săptămâna 24. Doi pacienți din cei 3 441 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 1,6% la 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 1,3% la pacienții din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creștere a $ALT \geq 3 \times LSN$ nu a avut loc în studiul de fază 3 cu adalimumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la <4 ani.

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

În studiile controlate de fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea și siguranța a două scheme de tratament de întreținere ajustate în funcție de greutate care au urmat tratamentului de inducție ajustat în funcție de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creșterea $ALT \geq 3 \times LSN$ 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 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 hidrosadenită 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 pacienții adulți cu uveită tratați cu adalimumab expunerea mediană a fost de 166,5 zile și respectiv de 105,0 zile la pacienții din grupul control, iar creșterea $ALT \geq 3 \times LSN$ s-a întâlnit la 2,4% dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 2,4% dintre pacienții din grupul control.

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

În studiile clinice pentru toate indicațiile, pacienții cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici și, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii și au dispărut pe parcursul continuării

tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficiență hepatică, precum și afecțiuni hepatice mai puțin severe, care pot preceda insuficiența hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

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

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

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

Mecanism de acțiune

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

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un CI50 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 (PCR) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatică (IL-6), comparativ cu nivelurile inițiale. Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de adalimumab. Pacienții tratați cu adalimumab au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă și hidrosadenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu adalimumab. La pacienții cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care

exprimă markerii inflamației la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNF α . La pacienții tratați cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidență dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrită reumatoidă

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3 000 pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea și siguranța adalimumab au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienți au fost tratați o perioadă de până la 120 luni.

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

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

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

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

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

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II și III și obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 în săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în

săptămâna 52. Studiile PR III și V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut ca obiectiv primar final și modificarea calității vieții.

Răspuns ACR

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

Tabelul 8. Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate (procentul de pacienți)

Răspuns	Studiul PR I ^{***}		Studiul PR II ^{***}		Studiul PR III ^{***}	
	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 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni, și studiul PR III la 24 și 52 săptămâni

^b 40 mg adalimumab administrate din două în două săptămâni

^c MTX=metotrexat

^{***}p <0,01, adalimumab față de placebo

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 PCR (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienților care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluați, au menținut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienți care au fost randomizați cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 pacienți (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienți (63,2%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 41 pacienți (36%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 pacienți (79,0%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 pacienți (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 43 pacienți (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

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

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

În studiul PR V, în săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR

mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în săptămâna 104 (vezi tabelul 9).

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

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

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

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

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

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

În săptămâna 52, 42,9% din pacienții care au primit un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisiune clinică (DAS28 (PCR) <2,6) comparativ cu 20,6% din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4% din pacienții care au primit adalimumab în monoterapie. Tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisiuni a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau adalimumab în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p = 0,447$).

Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial pentru adalimumab în monoterapie sau la tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7%) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

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

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

sau mai puțin a scorului SSTm. La 10 ani, au fost evaluați radiologic 79 din 207 pacienți tratați inițial cu adalimumab 40 mg la două săptămâni. Dintre aceștia, 40 de pacienți nu au arătat nicio evoluție a distrugerii structurale definită de o schimbare față de valoarea inițială, în SSTm de 0,5 sau mai puțin.

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

	Placebo / MTX^a	Adalimumab/ MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX-Adalimumab/ MTX (Interval^b de 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 11).

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

	MTX n=257 (95% interval de încredere)	Adalimumab n=274 (95% interval de încredere)	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 JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

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

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire–HAQ) în toate

cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un obiectiv primar prespecificat la Săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a 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 SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a 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 luni) și ameliorarea s-a menținut pe parcursul acestei perioade.

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

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

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

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

Tabelul 12. Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat-Studiul I - reducerea semnelor și simptomelor

Răspuns	Placebo N=107	Adalimumab N=208
ASAS ^a 20		
Săptămâna 2	16%	42%***
Săptămâna 12	21%	58%***
Săptămâna 24	19%	51%***

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

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

^a Evaluare în spondilita anchilozantă

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

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

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

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, controlate placebo la pacienți cu spondiloartrită axială fără dovadă radiologică (*non-radiographic axial spondyloarthritis* = nr-axSpA). Studiul nr-axSpA I a evaluat pacienții cu nr-axSpA activă. Studiul nr-axSpA II a fost un studiu de întrerupere a tratamentului la pacienții cu nr-axSpA activă care au obținut remisiune în timpul tratamentului deschis cu Adalimumab.

Studiul nr-axSpA I

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

33 pacienți (18%) au fost tratați concomitent cu medicație antireumatică modificatoare de boală și 146 pacienți (79%) cu AINS, la momentul inițial. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de extensie deschisă, timp în care pacienții au fost tratați cu adalimumab 40 mg, administrată subcutanat din două în două săptămâni, până la o perioadă adițională de până la 144 săptămâni. Rezultatele din săptămâna 12 au arătat o îmbunătățire semnificativă a semnelor și simptomelor nr-axSpA activă, la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu cei cărora le-a fost administrat placebo (tabelul 13).

Tabelul 13. Rezultate privind eficacitatea în studiul nr-axSpA I 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%***

Dublu-orb răspuns în săptămâna 12	Placebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS remisie parțială	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS Boală inactivă	4%	24%***
hs-PCR ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h RMN Articulații sacroiliace ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN Coloană	-0,2	-1,8**

^a Evaluare conform Societății internaționale de SpondiloArtrită

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

^c Scor de activitate a spondilitei anchilozante

^d modificare medie față de valoarea inițială

^e n=91 placebo și n=87 adalimumab

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

^g n=73 placebo și n=70 adalimumab

^h Consorțiul de Cercetare pentru Spondiloartrită din Canada

ⁱ n=84 placebo și adalimumab

^j n=82 placebo și n=85 adalimumab

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

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

Oprirea inflamației

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

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

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

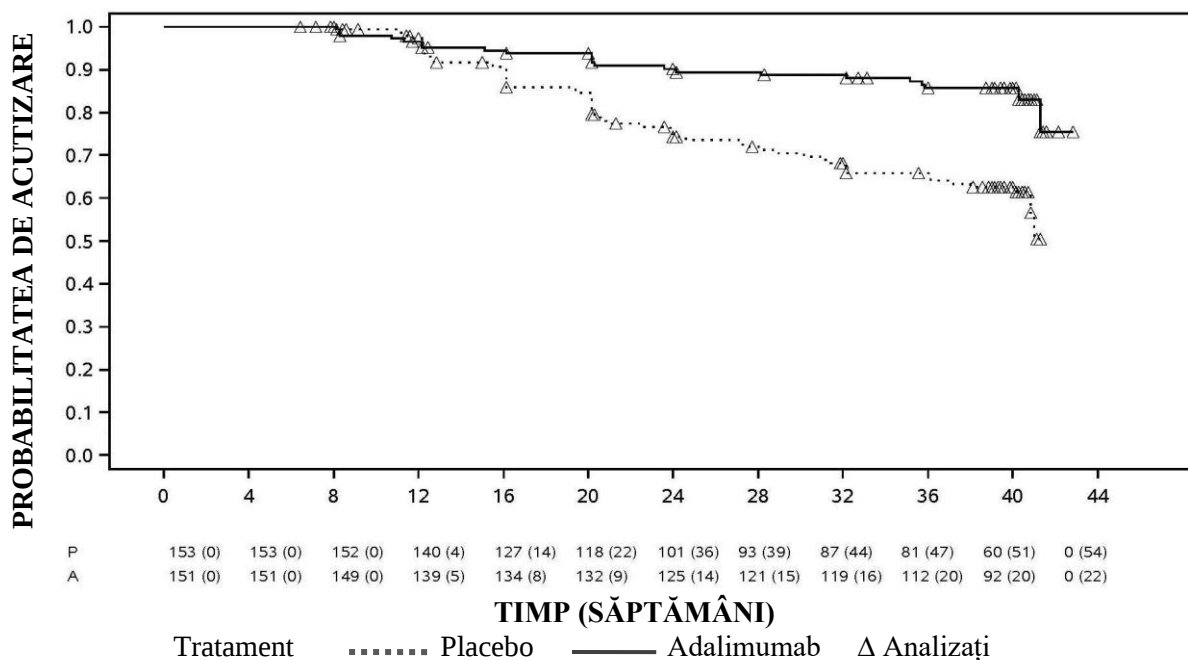
Studiul nr-axSpA II

673 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu bazal al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] cu valoarea 7.0), care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la ≥ 2 AINS, ori o contraindicație pentru AINS au fost evaluați în perioada deschisă a studiului nr-axSpA II în care li s-a administrat Adalimumab 40 mg la două săptămâni pentru 28 de săptămâni. Acești pacienți au prezentat de asemenea dovezi obiective ale inflamației la nivelul articulațiilor sacroiliace sau coloanei vertebrale prin evaluarea RMN sau prin niveluri crescute ale hs-PCR. Pacienții la care s-a obținut remisiunea susținută pentru o perioadă de cel puțin 12 săptămâni (N = 305) (ASDAS $< 1,3$ la săptămânile 16, 20, 24 și 28) ă timpul perioadei de tratament deschis au fost apoi randomizați fie pentru continuarea tratamentului cu Adalimumab 40 mg la două săptămâni (N = 152) sau cu placebo (N = 153) pentru o perioadă suplimentară de 40 de săptămâni într-un studiu dublu orb, controlat placebo (durata totală a studiului fiind de 68 săptămâni). Pacienților acutizați în timpul perioadei dublu-orb a studiului li s-a permis administrarea Adalimumab 40 mg la două săptămâni ca tratament de salvare, pentru cel puțin 12 săptămâni.

Criteriul final principal privind eficacitatea a fost procentul de pacienți fără acutizare până în săptămâna 68 de studiu. Acutizarea a fost definită ca ASDAS $\geq 2,1$ în două vizite consecutive la patru

săptămâni. Un procent mai mare de pacienți tratați cu Adalimumab nu au prezentat acutizarea bolii în timpul perioadei de studiu dublu-orb, în comparație cu pacienții tratați cu placebo (70,4% versus 47,1%, $p < 0,001$) (figura 1).

Figura 1. Curbele Kaplan-Meier care sumarizează timpul până la acutizare în studiul nr-axSpA II



Notă: P = Placebo (număr la risc (acutizați)); A = ADALIMUMAB (număr la risc (acutizați)).

Printre cei 68 de pacienți acutizați în grupul alocat întreruperii tratamentului, 65 de pacienți au completat 12 săptămâni de tratament de salvare cu adalimumab, dintre care 37 (56,9%) au obținut din nou remisiunea (ASDAS < 1,3) după 12 săptămâni de la reînceperea tratamentului deschis.

Până în săptămâna 68, pacienții care au primit tratament continuu cu adalimumab au demonstrat o îmbunătățire semnificativ statistică a semnelor și simptomelor de nr-axSpA activă comparativ cu pacienții alocați brațului cu întreruperea tratamentului în timpul perioadei dublu-orb a studiului (tabelul 14).

Tabelul 14. Răspunsul de eficacitate în perioada controlată placebo a studiului nr-axSpA II

Răspunsul dublu-orb la 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 Remisiune Parțială	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c Boală Inactivă	33,3%	57,2%***
Activare Parțială ^d	64,1%	40,8%***

^a Evaluarea Societății Internaționale de SpondiloArtrită.

^b Valorile de bază sunt definite ca valorile de bază din brațul deschis când pacienții au boală activă.

^c Scorul de Activitate al Spondilitei Anchilozante.

^d Activarea Parțială este definită ca ASDAS $\geq 1,3$ dar < 2,1 în 2 vizite consecutive.

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

Artrită psoriazică

În două studii clinice placebo-controlate, studiile APs I și II, efectuate la pacienți cu artrită psoriazică 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, 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 MARB. La finalul ambelor studii, au fost înrolați 383 pacienți în studiul extins deschis, cărora li s-a administrat adalimumab 40 mg la 2 săptămâni.

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

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

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

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

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

N/A 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 evaluate modificările radiologice. S-au efectuat radiografii ale mâinilor, încheieturilor mâinii și ale picioarelor în faza inițială și în săptămâna 24 în timpul perioadei dublu-orb atunci când pacienții utilizau adalimumab sau placebo și în săptămâna 48 atunci când toți pacienții erau în perioada deschisă cu adalimumab. A fost utilizat un Scor Sharp Total modificat (SSTm) care a inclus articulațiile interfalangiene distale (de exemplu, 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±DS) 0,8±2,5 la grupul ce a utilizat placebo (în săptămâna 24) comparativ cu 0,0±1,9; (p<0,001) la grupul tratat cu adalimumab (în săptămâna 48).

Din pacienții tratați cu adalimumab care nu au avut progresie din punct de vedere radiologic de la momentul inițial până în săptămâna 48 (n=102), 84% au continuat să nu prezinte progresie din punct de vedere radiologic pe parcursul a 144 săptămâni de tratament. Pacienții tratați cu adalimumab au demonstrat o îmbunătățire a activității fizice semnificativă statistic în săptămâna 24, conform testelor HAQ și Chestionarului Short Form Health (SF 36) comparativ cu cei care au utilizat placebo. Îmbunătățirea activității fizice a continuat în timpul extensiei deschise până în săptămâna 136.

Psoriazis

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

Studiul I (REVEAL) cu privire la psoriazis a evaluat 1 212 pacienți pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienții au utilizat placebo sau adalimumab în doza inițială de 80 mg urmată după o săptămână de la doza inițială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au atins cel puțin un PASI 75 (scorul PASI îmbunătățit cu cel puțin 75% față de valoarea inițială), au intrat în Perioada B și au utilizat deschis 40 mg adalimumab la două săptămâni. Pacienții care au menținut un răspuns $\geq$ PASI 75 în săptămâna 33 și au fost inițial randomizați cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizați în Perioada C să utilizeze 40 mg adalimumab la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 18,9 și scorul inițial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la “moderat” (au fost incluși 53% din subiecți), la “sever” (41%) și la “foarte sever” (6%).

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

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

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

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

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

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

^b p <0,001, adalimumab versus placebo

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

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

^a p <0,001 adalimumab versus placebo

^b p <0,001 adalimumab versus metotrexat

^c p <0,01 adalimumab versus placebo

^d p <0,05 adalimumab versus metotrexat

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

În Studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienții care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 săptămâni și au continuat tratamentul cu adalimumab într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți a fost 74,7% și respectiv 59,0%. Într-o analiză în care toți pacienții care au fost scoși din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost considerați non-responsivi, PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți au fost 69,6% și respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 pacienți care au răspuns la tratament în mod constant, au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere și de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp mediu 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 pacienți 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 momentul inițial, 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% (92/349) și 37,8% (132/349) dintre pacienții cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal din cauza răspunsului PASI sub 50%, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 și respectiv 24.

În Studiul III cu privire la psoriazis (REACH) a fost comparată eficacitatea și siguranța adalimumab 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 (începând 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%, comparativ cu 4,3% [P = 0,014]).

În studiul IV cu privire la psoriazis a fost comparată eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 de pacienți adulți cu psoriazis al unghiilor, moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab de 80 mg urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (începând cu o săptămână după administrarea dozei inițiale) sau placebo timp de 26 săptămâni urmată de tratamentul de tip deschis cu adalimumab pentru încă 26 de săptămâni. Analiza psoriazisului la nivelul unghiilor a inclus Indicele de severitate modificat a psoriazisului unghiilor (Modified Nail Psoriasis Severity Index = mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghiilor (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis = PGA-F) și Indicele severității psoriazisului unghiilor (Nail Psoriasis Severity Index = NAPSI) (a se vedea tabelul 18). Adalimumab a demonstrat un beneficiu terapeutic în cazul pacienților cu psoriazis al unghiilor cu afectare diferită a pielii implicate (SC ≥ 10% (60% dintre pacienți) și SC < 10% și ≥ 5% (40% dintre pacienți)).

Tabelul 18. Rezultatele eficacității studiului Ps IV la 16, 26 și 52 de săptămâni

Criteriu final de evaluare	Săptămâna 16 Placebo-controlat		Săptămâna 26 Placebo-controlat		Săptămâna 52 Tratament de tip deschis
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg la fiecare 2 săptămâni N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg la fiecare 2 săptămâni N = 109	Adalimumab 40 mg la fiecare 2 săptămâni N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F fără leziune/leziune minimă și ≥ 2-grade îmbunătățire (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Modificarea procentului pentru NAPSI total pentru unghii (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab versus placebo					

Pacienții tratați cu adalimumab au prezentat îmbunătățiri semnificative statistic în săptămâna 26, comparativ cu placebo în DLQI.

Hidrosadenită supurativă

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

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

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

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

Răspuns clinic

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

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

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

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

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

^a Dintre toți pacienții randomizați

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

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

În săptămâna 12 față de momentul initial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calității vieții legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieții (DLQI, Studiile HS-I și HS-II), ale satisfacției globale a pacientului față de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacție a

pacientului-legat de medicamente (TSQM; Studiile HS-I și HS-II), precum și ale sănătății fizice, măsurată prin scorul componentei fizice a SF-36 (Studiul HS-I).

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

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

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

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

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

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în săptămâna 12 și care au primit tratament săptămânal continuu cu adalimumab, rata HiSRC în săptămâna 48 a fost de 68,3% și în săptămâna 96 a fost de 65,1%. Tratamentul pe termen mai lung cu adalimumab 40 mg pe săptămână timp de 96 de săptămâni nu a identificat noi aspecte privind siguranța.

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

Boală Crohn

Siguranța și eficacitate adalimumab au fost evaluate la peste 1 500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii placebo controlate dublu orb, randomizate. Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare și 80% din pacienți au primit în continuare cel puțin unul dintre aceste medicamente.

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

În studiul BC III 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. 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 21.

Tabelul 21. Inducerea remisie 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 80/40 mg N=75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12%	24%	36%*	7%	21%*
Răspuns clinic (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* p<0,001

** p<0,01

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

În studiul BC III, în Săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în Săptămâna 4, 48% au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în tabelul 22. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

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

Tabelul 22. Menținerea remisiei clinice și a răspunsului (procentul pacienților)

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

Dintre pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43% care au primit tratament de întreținere cu 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 după săptămâna 12 nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct.4.2).

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

Calitatea vieții

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

Colita ulcerativă

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

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

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

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

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

Tabelul 23. Răspuns, remisie și vindecarea mucoasei în Studiul UC-II (procentul pacienților)

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

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

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

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

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

^a Pentru aceia care au utilizat inițial corticosteroizi

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

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

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

Rata spitalizării

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

Calitatea vieții

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

Uveită

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

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

Studiul UV II a evaluat 226 pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul initial 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 24). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumab asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2).

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

Analiză Tratament	N	Eșec N (%)	Timp mediu până la eșec (luni)	SR ^a	IÎ 95% pentru SR ^a	Valoare p ^b
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în Studiul UV I Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36- 0,70	< 0,001
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în Studiul UV II Analiză primară (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39- 0,84	0,004

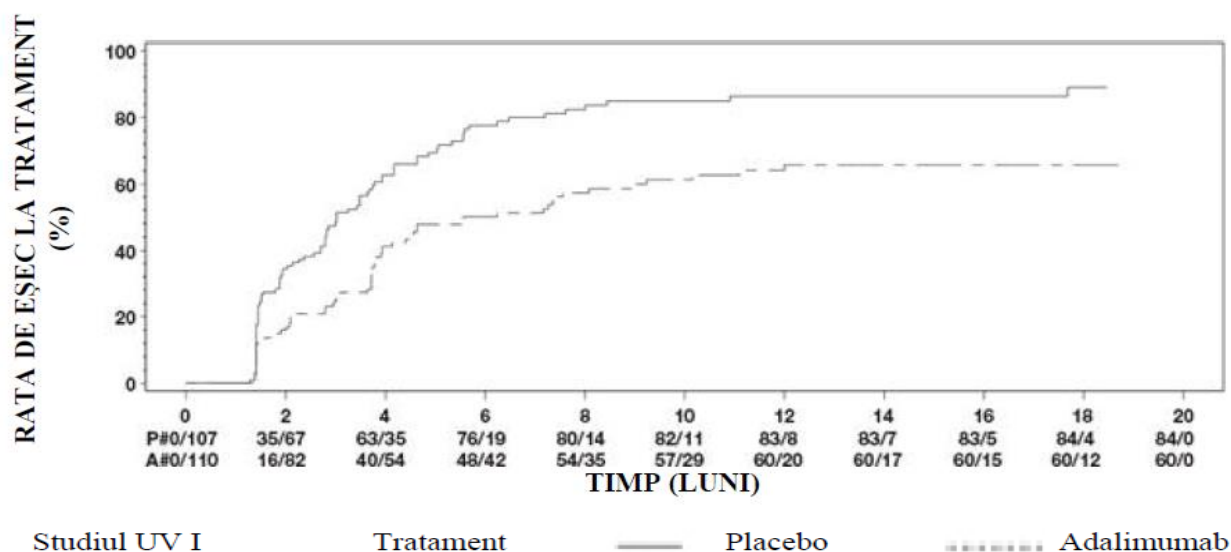
Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (Studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (Studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

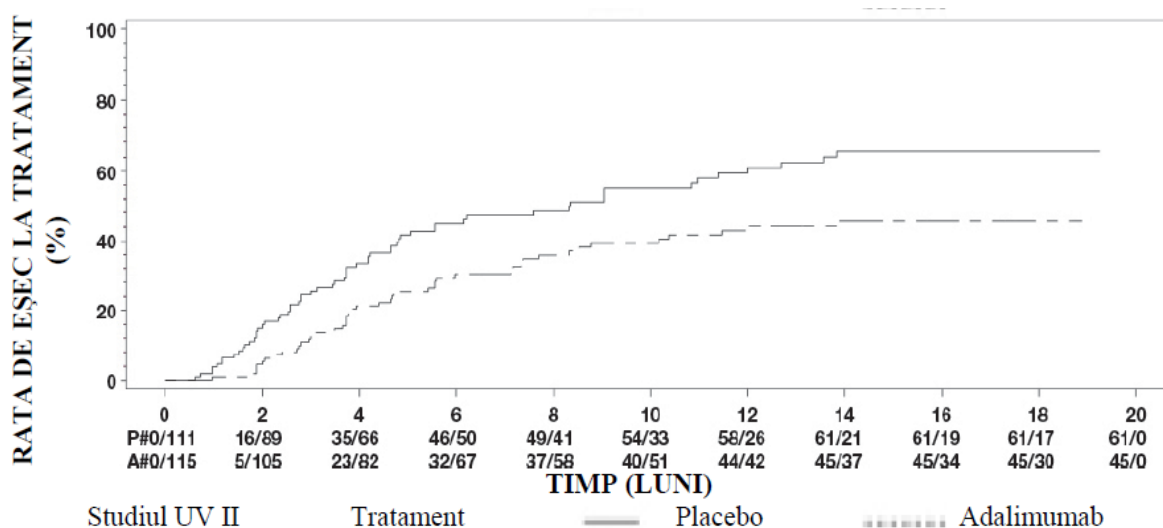
^a SR pentru adalimumab comparativ cu placebo al scăderii proporționale a riscului având ca factor tratamentul.

^b Valoare p din testul de tip log rank.

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

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





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

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

Din cei 424 subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a Studiilor UV I și UV II, 60 subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomie) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74%) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3%) au fost în stare de repaus a bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA de grad $\leq 0,5 +$, a 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 adalimumab 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 adalimumab 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 pot apărea 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

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, cu grupuri paralele la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludeare 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 maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toți pacienții au primit adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg la două săptămâni, timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doza minimă, mediană și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în tabelul 25.

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

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

Pacienții care au avut răspuns ACR pediatric 30 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 26. Răspunsul ACR pediatric 30 din studiul AJI forma poliarticulară

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

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

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Printre pacienții care au răspuns în săptămâna 16 ($n=144$), răspunsul ACR pediatric 30/50/70/90 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 mai puțini pacienți au dezvoltat anticorpi atunci când au utilizat tratament cu adalimumab asociat cu MTX, în comparație cu adalimumab în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă utilizarea adalimumab în asociere cu MTX și utilizarea adalimumab 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 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/m^2 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 MTX, mai puțini raportând că au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În săptămâna 12 și săptămâna 24, răspunsul PedACR30 a fost 93,5% și respectiv 90%, utilizând datele observate. Procentul pacienților cu PedACR50/70/90 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 pediatrice 30 s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 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/m^2 suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă timp în care pacienții au utilizat adalimumab 24 mg/m^2 suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni timp de încă 192 săptămâni. Criteriul final principal a fost modificat procentual de la Faza inițială până în Săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (tumefacție nedatorată deformării sau articulațiilor care și-au pierdut mobilitatea plus durere și/sau sensibilitate la atingere), care a fost obținută cu o scădere procentuală medie de -62,6% (modificare mediană procentuală de -88,9%) la grupul tratat cu adalimumab, comparativ cu -11,6% (modificare mediană procentuală de -50,0%) la pacienții care au primit placebo. Îmbunătățirea numărului 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 tratat cu 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 dureroase, numărul articulațiilor umflate, răspunsul PedACR 50 și răspunsul PedACR 70.

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 MTX.

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

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

^a MTX = metotrexat

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

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

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

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

Hidradenită supurativă la adolescenți

Nu s-a desfășurat niciun studiu clinic cu adalimumab la pacienți adolescenți cu HS. Eficacitatea utilizării adalimumabului în tratamentul pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită pe baza eficacității demonstrate și a relației expunere-răspuns la pacienții adulți cu HS și pe baza probabilității ca evoluția bolii, fiziopatologia și efectele medicamentului să fie 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 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 ≥ 40 kg) la 192 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn (BC) moderată până la severă, definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor > 30 . 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 ≥ 40 kg și 80 mg și, respectiv, 40 mg pentru pacienții < 40 kg.

În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în funcție de greutatea corporală avută la timpul respectiv pentru a primi fie doza redusă, fie doza standard de întreținere, cum sunt prezentate în tabelul 28.

Tabelul 28. Tratament de întreținere

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

Rezultatele eficacității

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

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

Tabelul 29. Studiu BC la copii – Remisia clinică și răspunsul 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 doză standard versus doză redusă

Tabelul 30. Studiu BC la copii – Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor 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 p ¹
Întreruperea corticosteroizilor			
Săptămâna 26	84,8%	65,8%	0,066
Săptămâna 52	69,7%	60,5%	0,420
Întreruperea medicamentelor imunomodulatoare²			
Săptămâna 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisia fistulei³			
Săptămâna 26	46,7%	38,1%	0,608
Săptămâna 52	40%	23,8%	0,303

¹ valoarea p pentru comparația doză standard versus doză 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 ale Indicelui de Masă Corporală și vitezei 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 parametrii calității 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 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.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

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

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

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu adalimumab la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni. Înainte de modificarea designului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

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

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

Rezultatele privind eficacitatea

Criteriile finale primare colective de evaluare ale studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS

(scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în săptămâna 8.

Ratele de remisie clinică conform PMS în săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de adalimumab în regim dublu-orb sunt prezentate în tabelul 31.

Tabelul 31. Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Adalimumab^a Maximum 160 mg în săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} Maximum 160 mg în săptămâna 0 și săptămâna 1 N = 47
Remisie clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Adalimumab 2.4 mg/kg (maximum 160 mg) în săptămâna 0, placebo în săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în săptămâna 2 ^b Adalimumab 2.4 mg/kg (maximum 160 mg) în săptămâna 0 și săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în săptămâna 2 ^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în săptămâna 0 și săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în săptămâna 2 Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în săptămâna 4 și săptămâna 6 Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare		

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

Tabelul 32. Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Adalimumab^a Maximum of 40 mg la două săptămâni N = 31	Adalimumab^b Maximum of 40 mg în fiecare săptămână N = 31
Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în săptămâna 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)

	Adalimumab^a Maximum of 40 mg la două săptămâni N = 31	Adalimumab^b Maximum of 40 mg în fiecare săptămână N = 31
Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în săptămâna 8 ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână ^c La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru săptămâna 52		

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

Tabelul 33. Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

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

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

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu adalimumab.

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

Uveită la copii

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

Obiectivul primar a fost „timpul până la apariția eșecului la tratament”. Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea de comorbidități 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 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 la 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]).

PROBABILITATEA DE EȘEC LA TRATAMENT

0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90

H 60 58 50 45 38 33 29 24 3 0
P 30 23 16 8 7 5 4 4 1 0

TIMP (SĂPTĂMÂNI)

Notă: P = Placebo (numărul celor care prezintă risc); H = Adalimumab (numărul celor care prezintă risc).

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienții adulți cu artrită 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 (doza maximă de 40 mg) la două săptămâni la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta între 4 și 17 ani, media concentrațiilor serice ale adalimumab, 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 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 6,0 ± 6,1 μg/ml (101% CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat și de 7,9 ± 5,6 μg/ml (71,2% CV) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m² (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, concentrațiilor serice medii la starea de echilibru ale adalimumab (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 fiecare două săptămâni la pacienți adulți cu spondiloartrită axială non-radiografică, concentrația medie (±DS) de platou la săptămâna 68 a fost de 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 (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).

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

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

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

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

săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media ($\pm$ DS) concentrațiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ pentru pacienții cu greutatea <40 kg (80/40 mg).

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

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

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

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

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populationale 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.

Populația farmacocinetică și modelarea și simularea farmacocinetică/farmacodinamică au estimat o expunere și eficacitate a adalimumabului la pacienții tratați cu o doză de 80 mg la două săptămâni comparabile cu valorile observate la pacienții tratați cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu AR, HS, CU, BC sau Ps, pacienți adolescenți cu HS și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitatea maximă de răspuns ACR50 pediatric (EC50) a fost de 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% II: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

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

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1 300 pacienți au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creșterea greutatei 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

Adalimumab 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 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

Acid L-lactic
Sucroză
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C).
A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută sau pen-ul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Seringa preumplută sau penul preumplut se pot păstra la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile. Seringa preumplută sau penul preumplut trebuie protejate de lumină și aruncate dacă nu se utilizează în perioada de 14 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

AMGEVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

0,2 ml soluție în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu un piston (din cauciuc bromobutilic) și un ac din oțel inoxidabil cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic).

Mărime de ambalaj cu 1 seringă preumplută.

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

0,4 ml soluție în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu un piston (din cauciuc bromobutilic) și un ac din oțel inoxidabil cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic).

Mărime de ambalaj cu 1, 2 sau ambalaj multiplu conținând 6 (3 cutii a câte 2) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

0,8 ml soluție în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu un piston (din cauciuc bromobutilic) și un ac din oțel inoxidabil cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic).

Mărime de ambalaj cu 1, 2 sau ambalaj multiplu conținând 3 (3 cutii a câte 1) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut

0,4 ml soluție injectabilă în pen preumplut pentru utilizare de către pacient care conține o seringă preumplută (sticlă de tip I). Penul este un dispozitiv de injecție mecanică portabil de unică folosință. Capacul acului penului preumplut conține cauciuc sintetic.

Mărime de ambalaj cu 1, 2 sau ambalaj multiplu conținând 6 (3 cutii a câte 2) penuri preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în pen preumplut

0,8 ml soluție injectabilă în pen preumplut pentru utilizare de către pacient care conține o seringă preumplută (sticlă de tip I). Penul este un dispozitiv de injecție mecanică portabil de unică folosință. Capacul acului penului preumplut conține cauciuc sintetic.

Mărime de ambalaj cu 1, 2 sau ambalaj multiplu conținând 3 (3 cutii a câte 1) penuri preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AMGEVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/16/1164/010 – 1 seringă preumplută

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/16/1164/011 – 1 seringă preumplută

EU/1/16/1164/012 – 2 seringi preumplute

EU/1/16/1164/013 – 6 (3×2) seringi preumplute, ambalaj multiplu

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/16/1164/017 – 1 seringă preumplută

EU/1/16/1164/018 – 2 seringi preumplute

EU/1/16/1164/019 – 3 (3×1) seringi preumplute, ambalaj multiplu

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut

EU/1/16/1164/014 – 1 pen preumplut

EU/1/16/1164/015 – 2 penuri preumplute

EU/1/16/1164/016 – 6 (3×2) penuri preumplute, ambalaj multiplu

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în pen preumplut

EU/1/16/1164/020 – 1 pen preumplut

EU/1/16/1164/021 – 2 penuri preumplute

EU/1/16/1164/022 – 3 (3×1) penuri preumplute, ambalaj multiplu

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 martie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 decembrie 2021

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. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California
91320
Statele Unite ale Americii

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire, Co Dublin
Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
 - la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- ### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Cardurile de avertizare pentru pacienți (adulți și copii) conțin următoarele elemente principale:

- infecții, inclusiv tuberculoza
- 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**

AMGEVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 20 mg în 0,4 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, sucroză, polisorbat80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
20 mg/0,4 ml
1 seringă preumplută.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 20 mg/0,4 ml seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

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

AMGEVITA 20 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, sucroză, polisorbat80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
40 mg/0,8 ml
1 seringă preumplută.
2 seringi preumplute.
4 seringi preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/0021 seringă preumplută

EU/1/16/1164/003 2 seringi preumplute

EU/1/16/1164/004 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml seringă

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**AMBALAJ SECUNDAR PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU AL SERINGII PREUMPLUTE
(cu chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

40 mg/0,8 ml

Ambalaj multiplu: 6 (3 cutii a câte 2 seringi) seringi preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE <, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml seringă

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 INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU AL SERINGII
PREUMPLUTE (fără chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

40 mg/0,8 ml

2 seringi preumplute. Component al ambalajului multiplu, nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

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

AMGEVITA 40 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PEN PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
40 mg/0,8 ml
1 pen SureClick preumplut
2 penuri SureClick preumplute.
4 penuri SureClick preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/0061 pen preumplut

EU/1/16/1164/007 2 penuri preumplute

EU/1/16/1164/008 4 penuri preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml pen

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**AMBALAJ SECUNDAR PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU AL PEN-ULUI PREUMPLUT
(cu chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, sucroză, polisorbat80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

40 mg/0,8 ml

Ambalaj multiplu: 6(3 cutii a câte 2 penuri) penuri SureClick preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml pen

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 INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU AL PEN-ULUI
PREUMPLUT (fără chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, sucroză, polisorbat80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

40 mg/0,8 ml

2 penuri SureClick preumplute. Component al unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ PEN PREUMPLUT

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

AMGEVITA 40 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 20 mg în 0,2 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid L-lactic, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
20 mg/0,2 ml
1 seringă preumplută.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 20 mg/0,2 ml seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

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

AMGEVITA 20 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 40 mg în 0,4 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid L-lactic, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
40 mg/0,4 ml
1 seringă preumplută.
2 seringi preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/011 1 seringă preumplută

EU/1/16/1164/012 2 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml seringă

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**AMBALAJ SECUNDAR PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU AL SERINGII PREUMPLUTE
(cu chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 40 mg în 0,4 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid L-lactic, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

40 mg/0,4 ml

Ambalaj multiplu: 6 (3 cutii a câte 2 seringi) seringi preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/013

13. SERIA DE FABRICAȚIE <, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml seringă

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 INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU AL SERINGII
PREUMPLUTE (fără chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 40 mg în 0,4 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid L-lactic, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

40 mg/0,4 ml

2 seringi preumplute. Component al ambalajului multiplu, nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/013

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

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

AMGEVITA 40 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PEN PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare pen preumplut conține adalimumab 40 mg în 0,4 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid L-lactic, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
40 mg/0,4 ml
1 pen SureClick preumplut
2 penuri SureClick preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/014 1 pen preumplut

EU/1/16/1164/015 2 penuri preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml pen

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**AMBALAJ SECUNDAR PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU AL PEN-ULUI PREUMPLUT
(cu chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare pen preumplut conține adalimumab 40 mg în 0,4 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid L-lactic, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

40 mg/0,4 ml

Ambalaj multiplu: 6 (3 cutii a câte 2 penuri) penuri SureClick preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/016

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml pen

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 INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU AL PEN-ULUI
PREUMPLUT (fără chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare pen preumplut conține adalimumab 40 mg în 0,4 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid L-lactic, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

40 mg/0,4 ml

2 penuri SureClick preumplute. Component al unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/016

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ PEN PREUMPLUT

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

AMGEVITA 40 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 80 mg în 0,8 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid L-lactic, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
80 mg/0,8 ml
1 seringă preumplută.
2 seringi preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/017 1 seringă preumplută

EU/1/16/1164/018 2 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml seringă

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**AMBALAJ SECUNDAR PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU AL SERINGII PREUMPLUTE
(cu chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 80 mg în 0,8 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid L-lactic, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

80 mg/0,8 ml

Ambalaj multiplu: 3 (3 cutii a câte 1 seringă) seringi preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/019

13. SERIA DE FABRICAȚIE <, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml seringă

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 INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU AL SERINGII
PREUMPLUTE (fără chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 80 mg în 0,8 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid L-lactic, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

80 mg/0,8 ml

1 seringă preumplută. Component al ambalajului multiplu, nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/019

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

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

AMGEVITA 80 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PEN PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare pen preumplut conține adalimumab 80 mg în 0,8 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid L-lactic, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
80 mg/0,8 ml
1 pen SureClick preumplut
2 penuri SureClick preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/020 1 pen preumplut

EU/1/16/1164/021 2 penuri preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml pen

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**AMBALAJ SECUNDAR PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU AL PEN-ULUI PREUMPLUT
(cu chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare pen preumplut conține adalimumab 80 mg în 0,8 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid LL-lactic, sucroză, polisorbit 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

80 mg/0,8 ml

Ambalaj multiplu: 3 (3 cutii a câte 1 pen) penuri SureClick preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/022

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml pen

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 INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU AL PEN-ULUI
PREUMPLUT (fără chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare pen preumplut conține adalimumab 80 mg în 0,8 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid L-lactic, sucroză, polisorbat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

80 mg/0,8 ml

1 pen SureClick preumplut. Component al unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare 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 în frigider.

A nu se congela.

A se păstra 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1164/022

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

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

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ PEN PREUMPLUT

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

AMGEVITA 80 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

AMGEVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece 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 avertizare al pacientului** care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza AMGEVITA și în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului**.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacție adversă spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacție adversă nementionată în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AMGEVITA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AMGEVITA
3. Cum să utilizați AMGEVITA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AMGEVITA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AMGEVITA și pentru ce se utilizează

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

AMGEVITA este destinat tratamentului bolilor inflamatorii descrise mai jos:

- Poliartrită reumatoidă
- Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrită asociată entezitei
- Spondilită anchilozantă
- Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
- Artrită psoriazică
- Psoriazis în plăci
- Hidrosadenită supurativă
- Boală Crohn
- Colită ulcerativă
- Uveită non-infecțioasă

Substanța activă a AMGEVITA, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpul monoclonal sunt proteine care se atașează specific de țintă.

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 crescute în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin atașarea la TNF α , AMGEVITA scade procesul de inflamare din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Dacă aveți poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

AMGEVITA poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

AMGEVITA încetinește leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

De obicei, AMGEVITA se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, AMGEVITA poate fi administrat singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care apar de obicei prima oară în perioada copilăriei.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la pacienți cu vârsta de la 2 ani și la pacienți cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA în vederea tratării artritei dumneavoastră reumatoide idiopatice juvenile 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.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamație a articulațiilor asociată psoriazisului.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. AMGEVITA încetinește 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 determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta, de asemenea, unghiile, care pot deveni fărâmicioase, se pot îngroșa și ridica de pe patul unghial, 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.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. AMGEVITA se utilizează și pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani, la care tratamentul local și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidrosadenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidrosadenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie cronică și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (umflături) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub săni, axile, fața internă a coapselor, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul hidrosadenitei supurative la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani. AMGEVITA 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 nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

AMGEVITA 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 AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă la adulți și copii

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. În cazul în care aveți colită ulcerativă, vi se pot administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Uveită non-infecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul

- Uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- Uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). AMGEVITA acționează prin reducerea acestei inflamații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AMGEVITA

Nu utilizați AMGEVITA:

- dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă, septicemie (infecție în sânge) sau alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate cu un sistem imunitar slăbit) (vezi “Atenționări

și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.

- dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați AMGEVITA:

Reacții alergice

- Dacă prezentați reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu AMGEVITA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții adverse pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați AMGEVITA. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Acest risc poate crește dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată. Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii sau alte infecții oportuniste și sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu AMGEVITA.

Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu AMGEVITA. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare**. 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.

Infecții recurente/asociate cu călătoriile

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză.
- 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 hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. AMGEVITA poate cauza reactivarea

VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate amenința viața.

Vârsta peste 65 ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani puteți fi mai susceptibil la infecții în timp ce utilizați AMGEVITA. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, senzație de oboseală sau probleme dentare.

Procedură chirurgicală sau stomatologică

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu AMGEVITA. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu AMGEVITA.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu AMGEVITA sau să continuați să fiți tratați cu AMGEVITA. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri conțin forme vii, dar atenuate ale unor bacterii sau virusuri care pot cauza o boală și care pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Înaintea începerii tratamentului cu AMGEVITA, se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să fie vaccinați la zi, în concordanță cu ghidurile în vigoare privind imunizarea.
- Dacă ați utilizat AMGEVITA pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de cel puțin 5 luni de la ultima doză pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat AMGEVITA în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu AMGEVITA, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza AMGEVITA.

Febră, vânătăi, sângerări sau pielea foarte palidă

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, 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 ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai gravă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
- Dacă utilizați AMGEVITA poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează adalimumab, s-a observat un tip specific și sever de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu AMGEVITA.
- În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip ne-melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancere, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boli autoimune

- Rar, tratamentul cu AMGEVITA poate determina un sindrom asemănător lupusului. Contactați-l pe medicul dumneavoastră dacă apar simptome cum ar fi erupție cutanată neexplicată persistentă, febră, dureri ale articulațiilor sau oboseală.

Pentru a crește gradul de trasabilitate a acestui medicament, medicul dumneavoastră sau farmacistul trebuie să înregistreze denumirea și numărul seriei de fabricație ale medicamentului care v-a fost eliberat în fișa dumneavoastră de pacient. Și dumneavoastră vă puteți nota aceste informații în cazul în care v-ar fi solicitate în viitor.

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze AMGEVITA.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu psoriazis în plăci care au vârsta sub 4 ani.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu boala Crohn sau cu colită ulcerativă care au vârsta sub 6 ani.

AMGEVITA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

AMGEVITA 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).

Nu trebuie să luați AMGEVITA împreună cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

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 AMGEVITA.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- AMGEVITA 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 AMGEVITA în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit AMGEVITA.
- AMGEVITA poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat AMGEVITA 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 AMGEVITA în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții").

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

AMGEVITA conține sodiu

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

3. Cum să utilizați AMGEVITA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

AMGEVITA se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu AMGEVITA, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu AMGEVITA, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți începând cu vârsta de 2 ani și greutatea de la 10 kg la mai puțin de 30 kg

Doza recomandată de AMGEVITA este de 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți începând cu vârsta de 2 ani și greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este de 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți începând cu vârsta de 6 ani și greutatea de la 15 kg la mai puțin de 30 kg

Doza recomandată de AMGEVITA este de 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți începând cu vârsta de 6 ani și greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este de 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu psoriazis în plăci

La adulți doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului în plăci, este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuați injecțiile cu AMGEVITA cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

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

Doza recomandată de AMGEVITA este o doză inițială de 20 mg, urmată de o doză de 20 mg o săptămână mai târziu. Apoi, doza obișnuită este de 20 mg administrată la două săptămâni.

Copii și adolescenți începând cu vârsta de 4 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este o doză inițială de 40 mg, urmată de o doză de 40 mg o săptămână mai târziu. Apoi, doza obișnuită este de 40 mg administrată la două săptămâni.

Adulți cu hidrosadenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidrosadenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidrosadenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător la AMGEVITA 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulți cu boală Crohn

Doza obișnuită pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) inițial urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea mai mică de 40 kg

Doza recomandată este de 40 mg inițial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza recomandată este de 20 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza recomandată este de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) inițial 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 câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, timp de două zile consecutiv), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza obișnuită de AMGEVITA este 160 mg inițial (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau de două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmate de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) două săptămâni mai târziu, și după aceea 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală inițială de AMGEVITA este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială de AMGEVITA este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două

injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni trebuie să continue cu doza prescrisă.

Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza recomandată pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați AMGEVITA atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării AMGEVITA, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. AMGEVITA poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg

Doza uzuală de AMGEVITA este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de AMGEVITA este de 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Mod și cale de administrare

AMGEVITA se administrează prin injectare sub piele (injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al AMGEVITA sunt furnizate la punctul „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din AMGEVITA

Dacă vă administrați accidental AMGEVITA mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și să-i spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult. Purtați mereu la dumneavoastră cutia exterioră a acestui medicament, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să utilizați AMGEVITA

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de AMGEVITA 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 AMGEVITA

Decizia de a opri utilizarea AMGEVITA trebuie să o discutați cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 4 luni după ultima injecție de AMGEVITA.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele semne de reacții alergice sau insuficiență cardiacă:

- Erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- Umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- Dificultăți la respirație, la înghițire;
- Dificultate la respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

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

- Semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- Senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- Tuse;
- Furnicături;
- Amorteală;
- Vedere dublă;
- Slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor;
- Semne ale cancerului de piele, cum sunt o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă;
- Semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea adalimumab

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, umflare, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale;
- greață și vărsături;
- erupție cutanată;
- dureri musculare și osoase.

Frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 10)

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și absces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;

- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri joase de spate și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamația ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor;
- vertij (senzație de amețeală sau că se învâрте casa);
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roșeață;
- hematom;
- tuse;
- astm bronșic;
- scurtarea respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție însoțită de mâncărime;
- vânătaii;
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- căderea părului;
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem;
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătailor;
- tulburări ale vindecării.

Mai puțin frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 100)

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer care afectează sistemul limfatic (limfom) și melanom (cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);

- tremor;
- neuropatie;
- accident vascular cerebral;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate ca de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag pe venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras;
- transpirații nocturne;
- cicatrice;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperi ale somnului;
- impotență;
- inflamații.

Rare (pot să apară până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și a părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală (gaură în peretele intestinului);
- hepatită (inflamația ficatului);
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamație a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (reacție care poate pune viața în pericol, cu simptome asemănătoare gripei și erupții cu vezicule);
- edem al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflare localizată a pielii);
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele;

- insuficiență hepatică;
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrișă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară);
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

Unele reacții adverse observate la adalimumab nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de celule roșii în sânge;
- creșterea concentrațiilor grăsimilor în sânge;
- creșterea valorilor enzimelor hepatice.

Frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 10)

- creșterea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de trombocite în sânge;
- creșterea acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scăderea valorii calciului în sânge;
- scăderea valorii fosforului în sânge;
- creșterea zahărului în sânge;
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorii potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 100)

- creșterea valorii bilirubinei în sânge (un test de sânge care investighează funcția ficatului);

Rare (pot să apară până la 1 persoană din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AMGEVITA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister și cutie după EXP:. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider(2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

O seringă preumplută AMGEVITA poate fi păstrată la temperaturi până la un maximum de 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile. Seringa preumplută trebuie protejată față de lumină, și trebuie aruncată dacă nu se utilizează în acest interval de 14 zile.

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 AMGEVITA

- Substanța activă este adalimumab. Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 20 mg în 0,4 ml soluție sau adalimumab 40 mg în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, sucroză, polisorbit 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată AMGEVITA și conținutul ambalajului

AMGEVITA este o soluție limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Fiecare ambalaj conține 1 seringă preumplută de unică utilizare de 20 mg (cu piston de culoare galbenă). Fiecare ambalaj conține 1, 2, 4 sau 6 seringi preumplute de unică utilizare de 40 mg (cu piston de culoare albastră).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH

Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen ΕλλάςΦαρμακευτικάΕ.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

AmgenIreland Limited

Tel: +3531 8527400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 11449

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

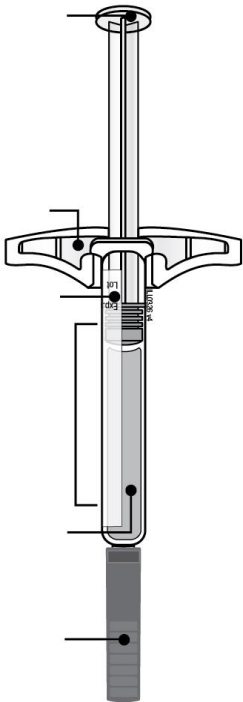
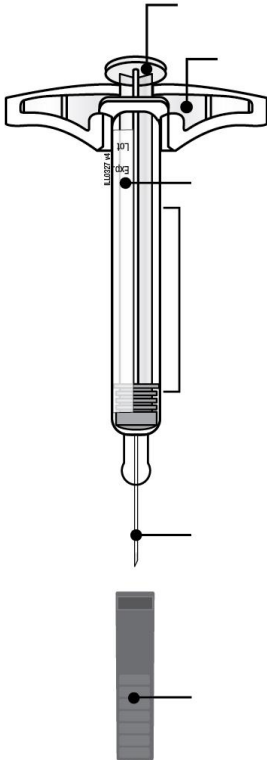
Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Instrucțiuni de utilizare:
 AMGEVITA seringă preumplută de unică utilizare
 Pentru administrare subcutanată

Prezentarea componentelor

Înainte de utilizare	După utilizare
Tijă piston Suport pentru degete Eticheta și data expirării Corpul seringii Medicament Capacul acului atașat 	Tijă piston după utilizare Suport pentru degete Eticheta și data expirării Corpul seringii după utilizare Ac după utilizare Capacul acului detașat 
Important: Acul este în interior.	

Important

Înainte de a utiliza AMGEVITA seringă preumplută, citiți aceste informații importante:

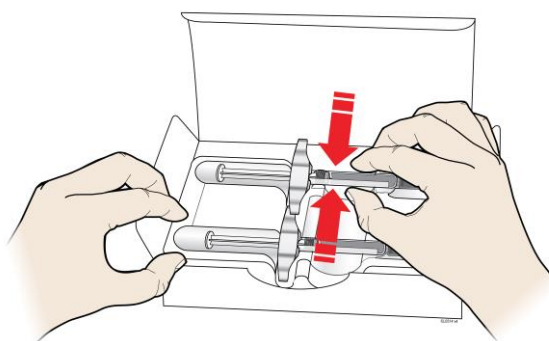
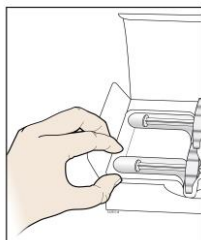
Utilizarea AMGEVITA seringă preumplută

- Este important să nu încercați să administrați injecția decât după ce dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește ați primit instruire în acest sens.
- **Nu** utilizați AMGEVITA dacă seringă preumplută a fost lovită prin cădere pe o suprafață dură. Este posibil ca oricare component al seringii preumplute AMGEVITA să se fi deteriorat chiar dacă dumneavoastră nu observați fisura. Utilizați o seringă preumplută AMGEVITA nouă.

Etapa 1: Pregătire

A. Scoateți din ambalaj numărul necesar de seringi preumplute AMGEVITA.

Apucați de corpul seringii pentru a scoate seringă din tăviță.



Prindeți de aici

Țineți cu degetul arătător sau cu degetul mare de marginea tăviței, pentru a o fixa, în timp ce îndepărtați seringă.

Puneți înapoi în frigider seringile rămase nefolosite, în ambalajul original.

Din motive de siguranță:

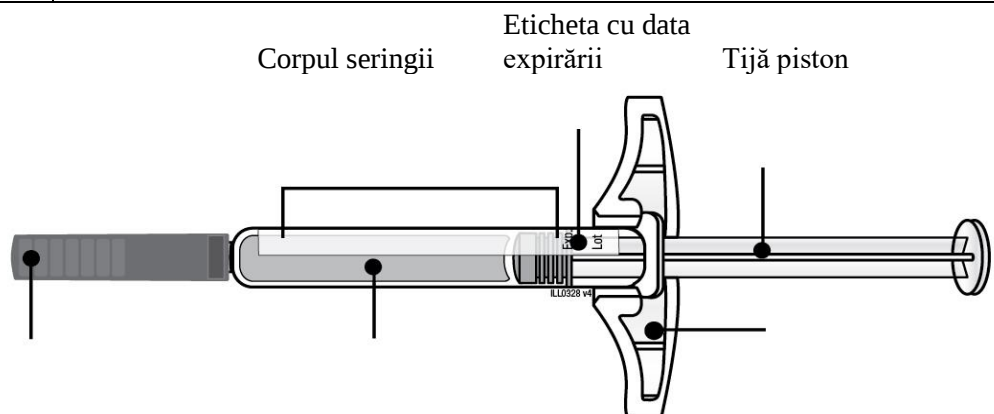
- **Nu** prindeți de tija pistonului.
- **Nu** prindeți de capacul de protecție a acului.
- **Nu** îndepărtați capacul de protecție a acului decât în momentul în care sunteți gata pentru injectare.
- **Nu** îndepărtați suportul pentru degete. Acesta este parte componentă a seringii.

Pentru ca injectarea să fie mai confortabilă, lăsați seringă la temperatura camerei timp de **15 până la 30** minute înainte de injectare.

- **Nu** introduceți seringă înapoi în frigider după ce a ajuns la temperatura camerei.
- **Nu** încercați să încălziți seringă prin utilizarea unei surse de căldură cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.
- **Nu** lăsați seringă la lumina directă a soarelui.
- **Nu** agitați seringă.

Important: Întotdeauna țineți seringă preumplută de corpul seringii.

B. Inspectați AMGEVITA seringă preumplută.



Capac de protecție atașat Medicament Suport pentru degete
Întotdeauna țineți seringă de corpul său.

Asigurați-vă că medicamentul din seringă este limpede și de la incolor la ușor gălbui.

- **Nu utilizați seringă preumplută dacă:**
 - Medicamentul este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține flocoane sau particule.
 - Oricare din componente pare crăpată sau spartă.
 - Capacul pentru ac lipsește sau nu este atașat ferm
 - Data expirării de pe etichetă este depășită.

În toate aceste situații, utilizați o seringă nouă.

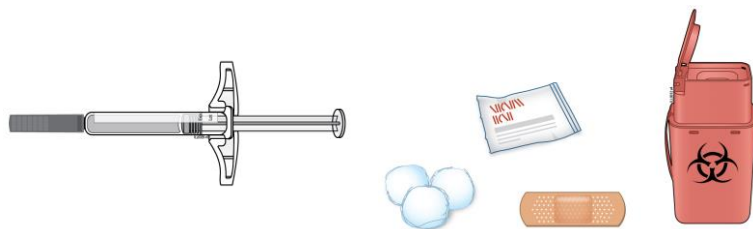
C. Adunați toate materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecției(iilor).

Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.

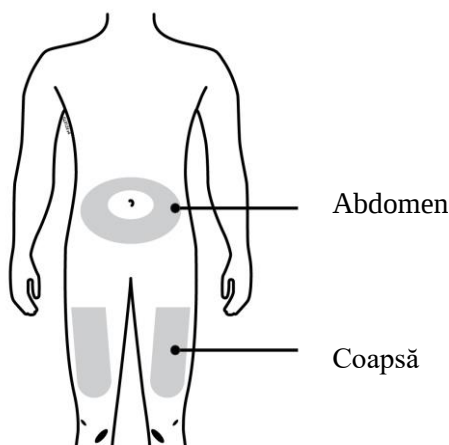
Așezați o seringă preumplută nouă, pe o suprafață de lucru curată, bine iluminată.

Veți avea nevoie de aceste materiale suplimentare, care nu se găsesc în cutia de ambalaj a medicamentului :

- Tampoane cu alcool
- Tampon de vată sau tifon
- Plasture
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite



D. Pregătiți și dezinfectați locul (locurile) de injectare



Puteți utiliza:

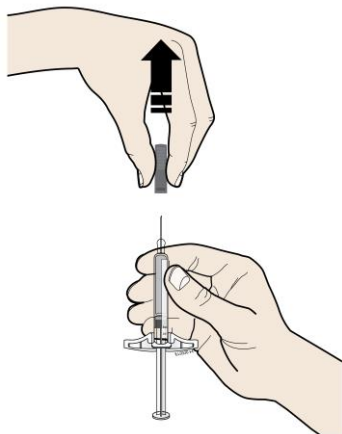
- Coapsa
- Abdomenul, cu excepția zonei de 5 cm din jurul ombilicului

Dezinfectați locul de administrare a injectiei cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce.

- **NU** mai atingeți această zonă înainte de injectare.
- Dacă doriți să utilizați același loc de injectare, asigurați-vă că nu injectați în același punct de la locul de injectare, pe care l-ați utilizat la injectarea anterioară.
 - **Nu** injectați în zone în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roșeață sau unde este întărită. Evitați injectarea în zonele cu cicatrice sau vergeturi.
- Dacă aveți psoriasis, trebuie să evitați injectarea direct în zonele cu plăci sau leziuni reliefate, îngroșate, cu roșeață sau cu cruste.

Etapa 2: Pregătire

E. Trageți de capacul de protecție a acului dintr-o mișcare, în direcția opusă corpului, atunci când sunteți pregătit pentru injectare.

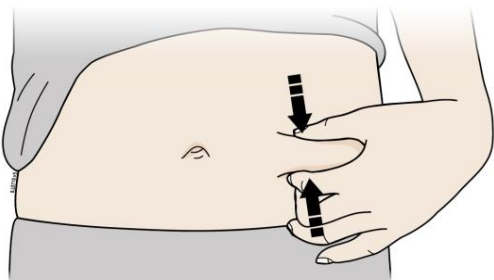


Este normal să se vadă o picătură de lichid la vârful acului.

- **Nu** răsuciți sau îndoiiți capacul de protecție a acului.
- **Nu** puneți capacul de protecție a acului, înapoi pe seringă.
- **Nu** îndepărtați capacul de protecție a acului decât atunci când sunteți pregătit pentru injectare.

Important: Capacul de protecție a acului trebuie eliminat în containerul furnizat pentru colectarea obiectelor ascuțite.

F. Prindeți între degete locul de injectare pentru a crea o suprafață fermă.

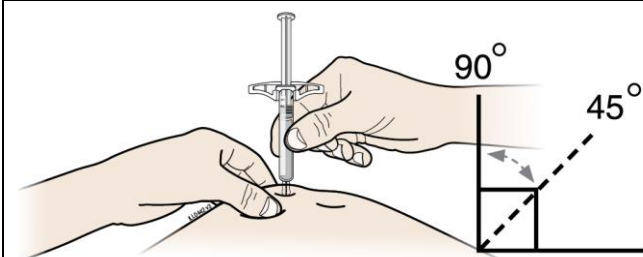


Prindeți ferm pielea între degetul mare și celelalte degete, pentru a forma un pliu cu lățimea de aproximativ 5 centimetri.

Important: Mențineți pliul format în timp ce injectați medicamentul.

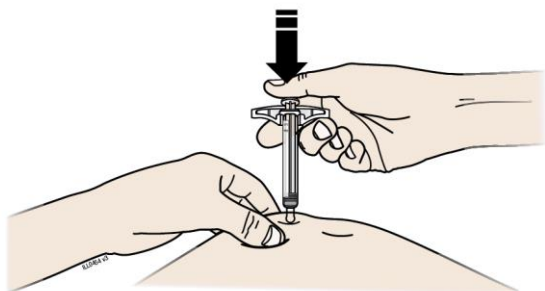
Etapa 3: Injectarea

G. Mențineți pliul de piele format. Cu capacul de protecție a acului îndepărtat, introduceți seringă în piele la un unghi între 45 până la 90 de grade.

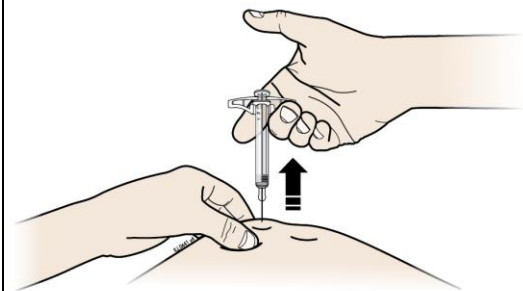


Nu așezați degetul pe tija pistonului în timp ce introduceți acul.

H. Folosind o presiune lentă și constantă, împingeți tija pistonului până la capăt, până ce acesta nu mai înaintează.



I. Când ați terminat de administrat, eliberați degetul mare, și ridicați cu o mișcare ușoară seringă de pe pielea dumneavoastră.



Etapa 4: Finalizare

J. Aruncați seringă utilizată și capacul de protecție a acului.



- **Nu** reutilizați seringă folosită.
- **Nu** utilizați cantitatea de medicament rămasă în seringă folosită.
- Introduceți seringă AMGEVITA utilizată în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare. **Nu** aruncați (eliminați) seringă pe calea reziduurilor menajere.
- Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul despre cum să aruncați în mod corespunzător acest dispozitiv. Este posibil să existe reglementări locale în acest sens.
- **Nu** reciclați seringă sau recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite; nu le aruncați pe calea reziduurilor menajere.

Important: Nu lăsați niciodată recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

K. Examinați locul de administrare a injecției.

Dacă vedeți sânge, țineți apăsător un tampon de vată sau o compresă de tifon la locul injectării. **Nu** frecați locul de administrare al injecției. Aplicați un plasture dacă este necesar.

Prospect: Informații pentru pacient

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut adalimumab

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 avertizare al pacientului** care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza AMGEVITA și în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului**.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacție adversă spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacție adversă nemenționată în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AMGEVITA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AMGEVITA
3. Cum să utilizați AMGEVITA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AMGEVITA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AMGEVITA și pentru ce se utilizează

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

AMGEVITA este destinat tratamentului bolilor inflamatorii descrise mai jos:

- Poliartrită reumatoidă
- Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrită asociată entezitei
- Spondilită anchilozantă
- Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
- Artrită psoriazică
- Psoriazis în plăci
- Hidrosadenită supurativă
- Boală Crohn
- Colită ulcerativă
- Uveită non-infecțioasă

Substanța activă a AMGEVITA, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpul monoclonal sunt proteine care se atașează specific de țintă.

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 crescute în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin atașarea la TNF α , AMGEVITA scade procesul de inflamare din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Dacă aveți poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

AMGEVITA poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

AMGEVITA încetinește leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

De obicei, AMGEVITA se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, AMGEVITA poate fi administrat singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care apar de obicei prima oară în perioada copilăriei.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la pacienți cu vârsta de la 2 ani și la pacienți cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA în vederea tratării artritei dumneavoastră reumatoide idiopatice juvenile 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.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamație a articulațiilor asociată psoriazisului.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. AMGEVITA încetinește 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 determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta, de asemenea, unghiile, care pot deveni fărâmicioase, se pot îngroșa și ridica de pe patul unghial, 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.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. AMGEVITA se utilizează și pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani, la care tratamentul local și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidrosadenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidrosadenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie cronică și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (umflături) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, fața internă a coapselor, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul hidrosadenitei supurative la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani. AMGEVITA 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 nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

AMGEVITA 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 AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă la adulți și copii

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. În cazul în care aveți colită ulcerativă, vi se pot administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Uveită non-infecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

AMGEVITA se utilizează la adulți pentru tratamentul

- Uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- Uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). AMGEVITA acționează prin reducerea acestei inflamații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AMGEVITA

Nu utilizați AMGEVITA:

- dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă, septicemie (infecție în sânge) sau alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate cu un sistem imunitar slăbit) (vezi "Atenționări

și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.

- dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați AMGEVITA:

Reacții alergice

- Dacă prezentați reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții pe piele întrerupeți injecțiile cu AMGEVITA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții adverse pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați AMGEVITA. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Acest risc poate crește dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată. Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii sau alte infecții oportuniste și sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, răni, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu AMGEVITA.

Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu AMGEVITA. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare**. 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.

Infecții recurente/asociate cu călătoriile

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză.
- 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 hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. AMGEVITA poate cauza reactivarea

VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate pune viața în pericol.

Vârsta peste 65 ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani puteți fi mai susceptibil la infecții în timp ce utilizați AMGEVITA. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, senzație de oboseală sau probleme dentare.

Procedură chirurgicală sau stomatologică

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu AMGEVITA. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu AMGEVITA.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltăți o boală demielinizantă cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu AMGEVITA sau să continuați să fiți tratat cu AMGEVITA. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri conțin forme vii, dar atenuate ale unor bacterii sau virusuri care pot cauza o boală și care pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Înaintea începerii tratamentului cu AMGEVITA, se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să fie vaccinați la zi, în concordanță cu ghidurile în vigoare privind imunizarea.
- Dacă ați utilizat AMGEVITA pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de cel puțin 5 luni de la ultima doză pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății că ați utilizat AMGEVITA în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să i se administreze copilului dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu AMGEVITA, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza AMGEVITA.

Febră, vânătăi, sângerări sau piele foarte palidă

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, 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 ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai gravă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
- Dacă utilizați AMGEVITA poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează adalimumab, s-a observat un tip specific și sever de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu AMGEVITA.
- În plus, au fost observate cazuri de cancere de pielealtele decât melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boli autoimune

- Rar, tratamentul cu AMGEVITA poate determina un sindrom asemănător lupusului. Contactați-l pe medicul dumneavoastră dacă apar simptome cum ar fi erupție cutanată neexplicată persistentă, febră, dureri ale articulațiilor sau oboseală.

Pentru a crește gradul de trasabilitate a acestui medicament, medicul dumneavoastră sau farmacistul trebuie să înregistreze denumirea și numărul seriei de fabricație ale medicamentului care v-a fost eliberat în fișa dumneavoastră de pacient. Și dumneavoastră vă puteți nota aceste informații în cazul în care v-ar fi solicitate în viitor.

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze AMGEVITA.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu psoriazis în plăci care au vârsta sub 4 ani.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu boala Crohn sau cu colită ulcerativă care au vârsta sub 6 ani.

AMGEVITA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

AMGEVITA 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).

Nu trebuie să luați AMGEVITA împreună cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcină șialăptare

- 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 AMGEVITA.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- AMGEVITA 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 AMGEVITA în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit AMGEVITA.
- AMGEVITA poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat AMGEVITA 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 AMGEVITA în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții").

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

AMGEVITA conține sodiu

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

3. Cum să utilizați AMGEVITA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

AMGEVITA se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați AMGEVITA. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, AMGEVITA poate fi utilizat și singur.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu AMGEVITA, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii, adolescenți și adulți începând cu vârsta de 2 ani și greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este de 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită asociată entezitei

Copii, adolescenți și adulți începând cu vârsta de 6 ani și greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este de 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu psoriazis în plăci

La adulți doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului în plăci, este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuați injecțiile cu AMGEVITA cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Copii și adolescenți începând cu vârsta de 4 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este o doză inițială de 40 mg, urmată de o doză de 40 mg o săptămână mai târziu. Apoi, doza obișnuită este de 40 mg administrată la două săptămâni.

Adulți cu hidrosadenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidrosadenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidrosadenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA 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 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător la AMGEVITA 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulți cu boală Crohn

Doza obișnuită pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) inițial urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea mai mică de 40 kg

Doza recomandată este de 40 mg inițial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza recomandată este de 20 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Penul preumplut de 40 mg nu poate fi utilizat pentru doza de 20 mg. Pentru doza de 20 mg este disponibilă AMGEVITA 20 mg *seringă* preumplută.

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza recomandată este de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) inițial 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 câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, timp de două zile consecutiv), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza obișnuită de AMGEVITA este 160 mg inițial (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau de două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmate de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) două săptămâni mai târziu, și după aceea 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală inițială de AMGEVITA este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială de AMGEVITA este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni trebuie să continue cu doza prescrisă.

Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza recomandată pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați AMGEVITA atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării AMGEVITA, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. AMGEVITA poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg

Doza uzuală de AMGEVITA este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Pen-ul preumplut de 40 mg nu poate fi utilizat pentru doza de 20 mg. Cu toate acestea, este disponibilă o seringă preumplută de AMGEVITA 20 mg pentru doza de 20 mg.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de AMGEVITA este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Mod și cale de administrare

AMGEVITA se administrează prin injectare sub piele (injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al AMGEVITA sunt furnizate la punctul „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din AMGEVITA

Dacă vă administrați accidental AMGEVITA mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și să-i spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult. Purtați mereu la dumneavoastră cutia exterioră a acestui medicament, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să utilizați AMGEVITA

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de AMGEVITA 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 AMGEVITA

Decizia de a opri utilizarea AMGEVITA trebuie să o discutați cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 4 luni după ultima injecție de AMGEVITA.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele semne de reacții alergice sau insuficiență cardiacă:

- Erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- Umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- Dificultăți la respirație, 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 manifestări:

- Semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, răni, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- Senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- Tuse;
- Furnicături;
- Amorțeală;
- Vedere dublă;
- Slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor;
- Semne ale cancerului de piele, cum sunt o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- Semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea adalimumab.

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, umflare, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale;
- greață și vărsături;
- erupție pe piele;
- dureri musculare și osoase.

Frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 10)

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții ale pielii (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții cu ciuperci;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer de piele;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie);

- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri joase de spate și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație a ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor;
- vertij (senzație de amețeală sau că se învârtă casa);
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roșeață;
- hematom;
- tuse;
- astm bronșic;
- scurtarea respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție însoțită de mâncărime;
- vânătăi;
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- căderea părului;
- apariție de leziuni noi sau agravarea psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări ale rinichilor;
- dureri în piept;
- edem;
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării.

Mai puțin frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 100)

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție a intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer care afectează sistemul limfatic (limfom) și melanom (cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză);
- vasculită (inflamație a vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie;
- accident vascular cerebral;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătaile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătaii;

- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag pe venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale veziculei biliare, pietre în vezicula biliară;
- ficat gras;
- transpirații nocturne;
- cicatrice;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamație a pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperi ale somnului;
- impotență;
- inflamații.

Rare (pot să apară până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamație a nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și a părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală(gaură în peretele intestinului);
- hepatită (inflamația ficatului);
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamație a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (reacție care poate pune viața în pericol, cu simptome asemănătoare gripei și erupții cu vezicule);
- edem al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție inflamatorie pe piele);
- sindrom asemănător lupusului ;
- angioedem (umflare localizată a pielii)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele;
- insuficiență hepatică;
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrișă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară);
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

Unele reacții adverse observate la adalimumab nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de celule roșii în sânge;
- creșterea concentrațiilor grăsimilor în sânge;
- creșterea valorilor enzimelor hepatice.

Frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 10)

- creșterea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de trombocite în sânge;
- creșterea acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scăderea valorii calciului în sânge;
- scăderea valorii fosforului în sânge;
- creșterea zahărului în sânge;
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorii potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 100)

- creșterea valorii bilirubinei în sânge (un test de sânge a funcției ficatului).

Rare (pot să apară până la 1 persoană din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemul 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 AMGEVITA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Un pen preumplut AMGEVITA poate fi păstrat la temperaturi până la un maximum de 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile. Penul preumplut trebuie protejat față de lumină, și trebuie aruncat dacă nu se utilizează în acest interval de 14 zile.

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 AMGEVITA

- Substanța activă este adalimumab. Fiecare pen preumplut conține adalimumab 40 mg în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, sucroză, polisorbitat80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată AMGEVITA și conținutul ambalajului

AMGEVITA este o soluție limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Fiecare ambalaj conține 1,2, 4 sau 6 penuri SureClick preumplute de unică utilizare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen ΕλλάςΦαρμακευτικάΕ.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

AmgenIreland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

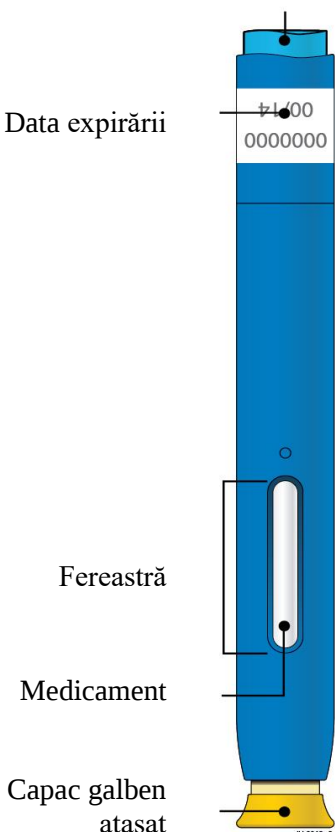
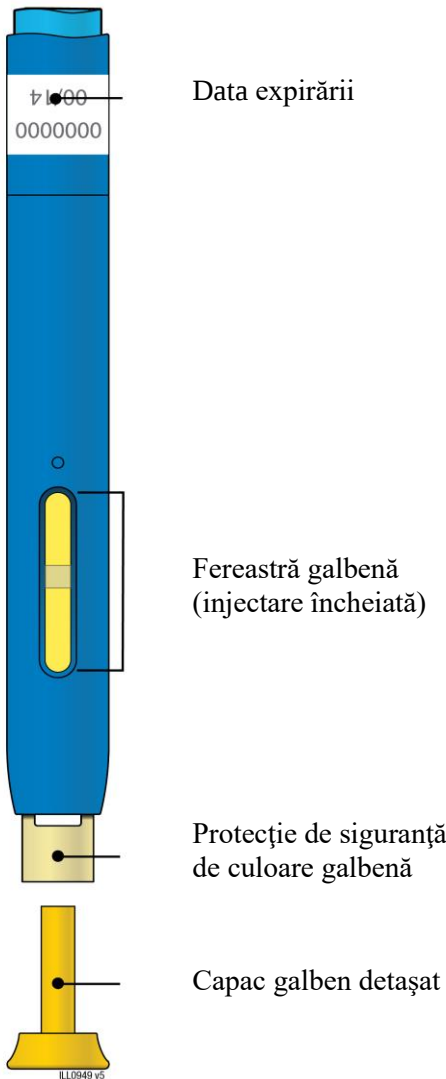
Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Instrucțiuni de utilizare:
 AMGEVITA pen preumplut SureClick de unică utilizare
 Pentru administrare subcutanată

Prezentarea componentelor

Înainte de utilizare	După utilizare
Buton albastru declanșator Data expirării  Fereastră Medicament Capac galben atașat	Data expirării  Fereastră galbenă (injectare încheiată) Protecție de siguranță de culoare galbenă Capac galben detașat
Important: Acul este în interior	

Important

Înainte de a utiliza penul preumplut AMGEVITA, citiți aceste informații importante:

Utilizarea AMGEVITA pen preumplut

- Este important să nu încercați să administrați injecția decât după ce dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește ați primit instruire în acest sens.
- **Nu** utilizați AMGEVITA dacă penul preumplut a fost lovit prin cădere pe o suprafață dură. Părți ale penului preumplut AMGEVITA pot fi sparte chiar dacă dumneavoastră nu puteți vedea fisura. Utilizați un pen preumplut AMGEVITA nou.

Etapa 1: Pregătire

A. Scoateți din ambalaj un pen preumplut AMGEVITA.

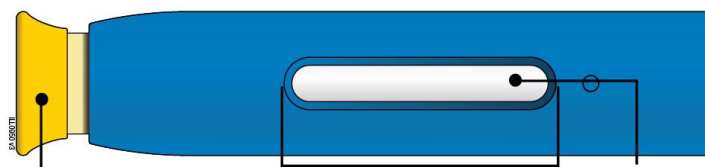
Scoateți cu atenție penul preumplut din cutie cu o mișcare fermă.

Puneți cutia de ambalaj originală cu stilourile neutilizate înapoi în frigider.

Pentru ca injectarea să fie mai confortabilă, lăsați penul preumplut la temperatura camerei timp de **15 – până la 30** de minute înainte de injectare.

- **Nu** introduceți penul preumplut înapoi în frigider după ce a ajuns la temperatura camerei.
- **Nu** încercați să încălziți penul preumplut folosind o sursă de căldură cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.
- **Nu** agitați penul preumplut.
- **Nu** detașați deocamdată capacul de culoare galbenă de pe penul preumplut.

B. Inspectați AMGEVITA pen preumplut.



Capac galben
atașat

Fereastră

Medicament

Asigurați-vă că medicamentul vizibil prin fereastră este limpede și de la incolor la ușor gălbui.

- **Nu** utilizați penul preumplut dacă:
 - Medicamentul este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține flocoane sau particule.
 - Oricare din componente apare crăpată sau spartă.
 - Penul preumplut a fost lovit prin cădere pe o suprafață dură.
 - Capacul de culoare galbenă lipsește sau nu este atașat ferm.
 - Data expirării de pe etichetă este depășită.

În toate aceste situații, utilizați un pen preumplut nou.

C.	Adunați toate materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecției.
-----------	---

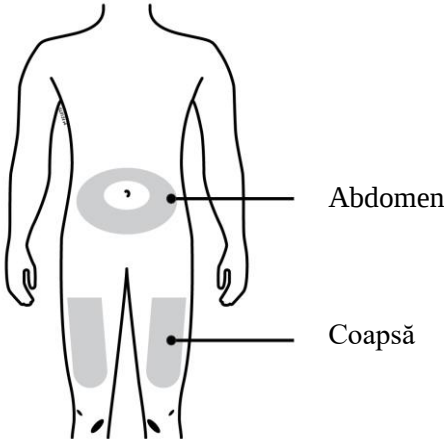
Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.
Așezați un pen preumplut nou pe o suprafață de lucru curată, bine iluminată.

Veți avea nevoie de aceste materiale suplimentare, care nu se găsesc în cutia de ambalaj a medicamentului:

- Tampoane cu alcool
- Tampon de vată sau compresă din tifon
- Plasture
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite



D.	Pregătiți și dezinfectați locul (locurile) de injectare.
-----------	--



Puteți utiliza:

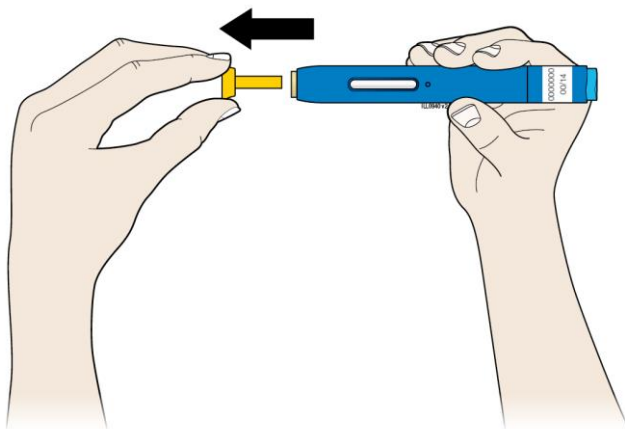
- Coapsa
- Abdomenul, cu excepția zonei de 5 centimetri din jurul ombilicului

Dezinfectați locul de administrare a injecției cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce.

- **Nu** mai atingeți această zonă înainte de injectare.
- Dacă doriți să utilizați același loc de injectare, asigurați-vă că nu injectați în același punct de la locul de injectare, pe care l-ați utilizat la injectarea anterioară.
 - **Nu** injectați în zone în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roșeață sau unde este întărită. Evitați injectarea în zonele cu cicatrice sau vergeturi.
- Dacă aveți psoriazis, trebuie să evitați injectarea direct în zonele cu plăci sau leziuni reliefate, îngroșate, cu roșeață sau cu cruste.

Etapa 2: Pregătire

- E. Trageți de capacul de culoare galbenă dintr-o mișcare, atunci când sunteți pregătit pentru injectare.

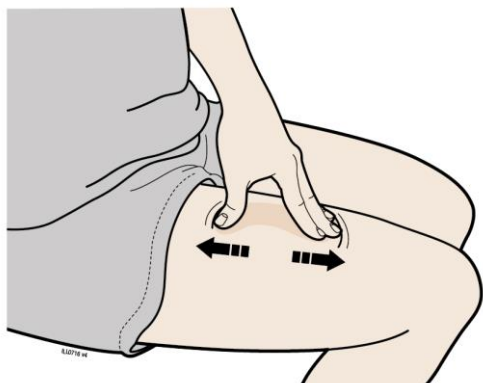


Este normal să se vadă o picătură de lichid la vârful acului sau în capătul protecției de siguranță de culoare galbenă.

- **Nu** răsuciți sau îndoiți capacul de culoare galbenă.
- **Nu** așezați capacul de culoare galbenă, înapoi pe penul preumplut.
- **Nu** îndepărtați capacul de culoare galbenă de pe penul preumplut decât atunci când sunteți pregătit pentru injectare.

F. Întindeți sau prindeți între degete locul de injectare pentru a crea o suprafață fermă.

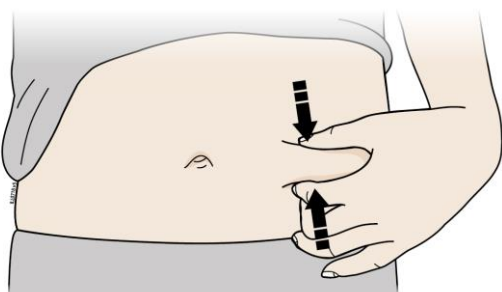
Metoda întinderii pielii



Întindeți bine pielea prin deplasarea în direcții opuse a degetului mare și a celorlalte degete, pentru a forma o zonă de aproximativ 5 centimetri.

SAU

Metoda prinderii între degete

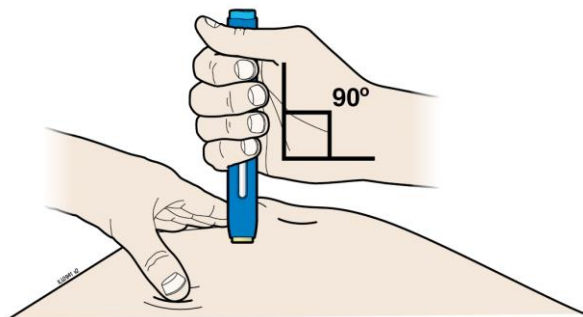


Prindeți ferm pielea între degetul mare și celelalte degete, pentru a forma un pliu cu suprafața de aproximativ 5 centimetri.

Important: Mențineți pielea întinsă sau prinsă între degete pe durata injectării.

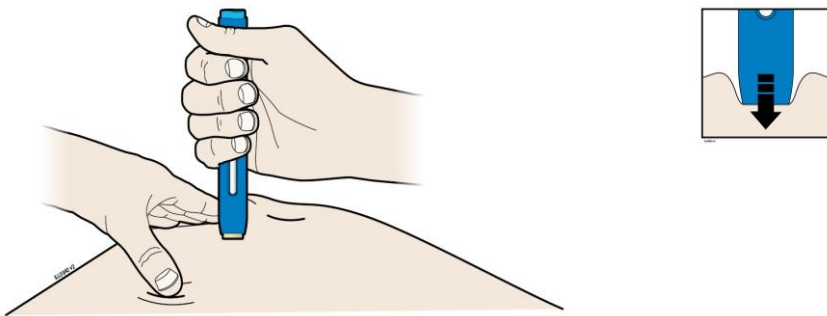
Etapa 3: Injectarea

G. Mențineți pielea întinsă sau prinsă între degete. După ce detașați capacul de culoare galbenă, **asezați** penul preumplut pe piele la un unghi de 90 de grade.



Important: Nu atingeți încă butonul albastru declanșator.

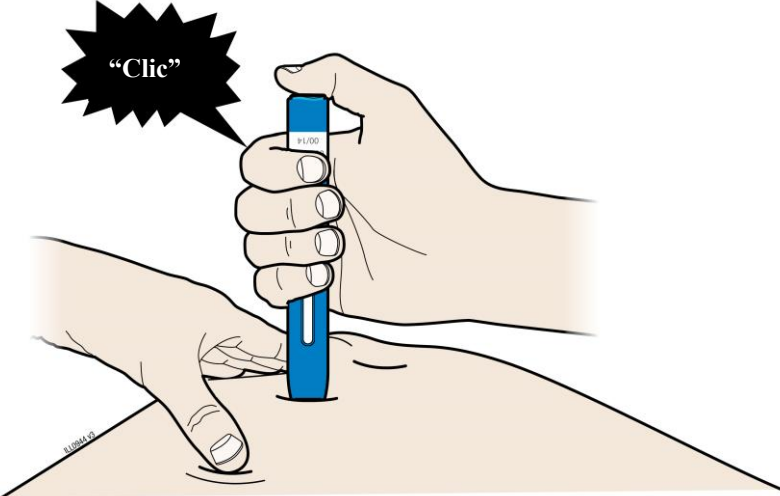
H.	Apăsați cu fermitate penul preumplut pe piele până când nu mai poate înainta.
-----------	--



Apăsați

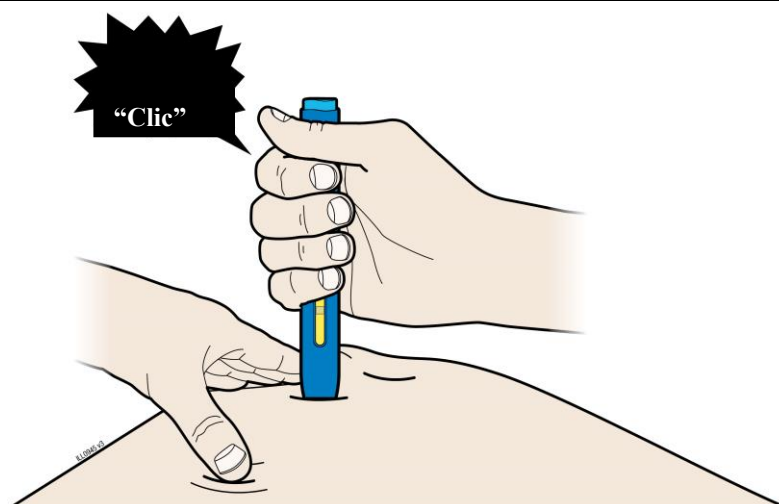
Important: Trebuie să apăsați penul până nu mai înaintează, însă nu atingeți butonul albastru declanșator decât atunci când sunteți pregătit pentru injectare.

I.	Când sunteți pregătit pentru injectare, apăsați butonul albastru declanșator. Veți auzi un clic.
-----------	---

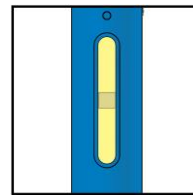


“Clic”

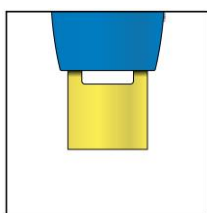
J. Țineți **apăs**at dispozitivul pe piele. Injectarea poate dura aproximativ 10 secunde.



~10 sec



Când injectarea este finalizată, fereastra devine galbenă. Este posibil să auziți un al doilea clic.

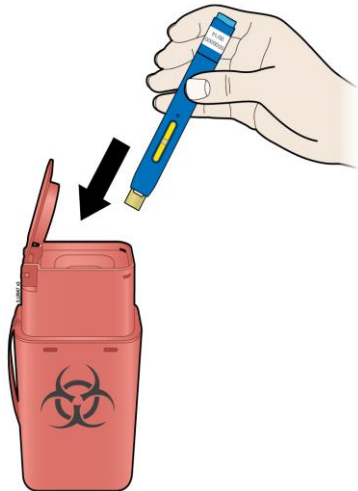


Observație: După ce îndepărtați penul preumplut de pe piele, acul va fi acoperit automat.

Important: Dacă atunci când îndepărtați penul preumplut de pe piele, fereastra nu a devenit galbenă sau dacă pare că injectarea continuă, aceasta înseamnă că nu ați administrat doza completă. Luați imediat legătura telefonic cu medicul dumneavoastră.

Etapa 4: Finalizare

K. Aruncați penul preumplut utilizat și capacul de culoare galbenă.



- Introduceți penul preumplut utilizat într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare. **Nu** aruncați (eliminați) penul preumplut pe calea reziduurilor menajere.
- Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul despre cum să aruncați în mod corespunzător acest dispozitiv. Este posibil să existe reglementări locale în acest sens.
- **Nu** reutilizați penul preumplut.
- **Nu** reciclați penul preumplut sau recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite; nu le aruncați pe calea reziduurilor menajere.

Important: Nu lăsați niciodată recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

L. Examinați locul de administrare a injecției.

Dacă vedeți sânge, țineți apăsat un tampon de vată sau o compresă din tifon pe locul respectiv. **Nu** frecați locul de administrare a injecției. Aplicați un plasture dacă este necesar.

Prospect: Informații pentru pacient

AMGEVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

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 avertizare al pacientului** care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza AMGEVITA și în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului**.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacție adversă spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacție adversă nemenționată în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AMGEVITA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AMGEVITA
3. Cum să utilizați AMGEVITA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AMGEVITA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AMGEVITA și pentru ce se utilizează

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

AMGEVITA este destinat tratamentului bolilor inflamatorii descrise mai jos:

- Poliartrită reumatoidă
- Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrită asociată entezitei
- Spondilită anchilozantă
- Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
- Artrită psoriazică
- Psoriazis în plăci
- Hidrosadenită supurativă
- Boală Crohn
- Colită ulcerativă
- Uveită non-infecțioasă

Substanța activă a AMGEVITA, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se atașează specific de țintă.

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 crescute în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin atașarea la TNF α , AMGEVITA scade procesul de inflamare din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Dacă aveți poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

AMGEVITA poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

AMGEVITA încetinește leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

De obicei, AMGEVITA se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, AMGEVITA poate fi administrat singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care apar de obicei prima oară în perioada copilăriei.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la pacienți cu vârsta de la 2 ani și la pacienți cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA în vederea tratării artritei dumneavoastră reumatoide idiopatice juvenile 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.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamație a articulațiilor asociată psoriazisului.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. AMGEVITA încetinește 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 determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta, de asemenea, unghiile, care pot deveni fărâmicioase, se pot îngroșa și ridica de pe patul unghial, 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.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. AMGEVITA se utilizează și pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani, la care tratamentul local și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidrosadenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidrosadenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie cronică și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (umflături) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, fața internă a coapselor, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul hidrosadenitei supurative la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani. AMGEVITA 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 nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

AMGEVITA 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 AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă la adulți și copii

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. În cazul în care aveți colită ulcerativă, vi se pot administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Uveită non-infecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul

- Uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- Uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). AMGEVITA acționează prin reducerea acestei inflamații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AMGEVITA

Nu utilizați AMGEVITA:

- dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).

- dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă, septicemie (infecție în sânge) sau alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate cu un sistem imunitar slăbit) (vezi “Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați AMGEVITA:

Reacții alergice

- Dacă prezentați reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu AMGEVITA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții adverse pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați AMGEVITA. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Acest risc poate crește dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată. Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii sau alte infecții oportuniste și sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu AMGEVITA.

Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu AMGEVITA. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare**. 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.

Infecții recurente/asociate cu călătoriile

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză.
- 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 hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. AMGEVITA poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate amenința viața.

Vârsta peste 65 ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani puteți fi mai susceptibil la infecții în timp ce utilizați AMGEVITA. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, senzație de oboseală sau probleme dentare.

Procedură chirurgicală sau stomatologică

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu AMGEVITA. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu AMGEVITA.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltăți o boală demielinizantă cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu AMGEVITA sau să continuați să fiți tratați cu AMGEVITA. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri conțin forme vii, dar atenuate ale unor bacterii sau virusuri care pot cauza o boală și care pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Înaintea începerii tratamentului cu AMGEVITA, se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să fie vaccinați la zi, în concordanță cu ghidurile în vigoare privind imunizarea.
- Dacă ați utilizat AMGEVITA pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de cel puțin 5 luni de la ultima doză pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat AMGEVITA în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu AMGEVITA, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza AMGEVITA.

Febră, vânătăi, sângerări sau piele foarte palidă

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă

apar febră persistentă, 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 blocați ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai gravă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
- Dacă utilizați AMGEVITA poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează adalimumab, s-a observat un tip specific și sever de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu AMGEVITA.
- În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip ne-melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancere, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocați de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boli autoimune

- Rar, tratamentul cu AMGEVITA poate determina un sindrom asemănător lupusului. Contactați-l pe medicul dumneavoastră dacă apar simptome cum ar fi erupție cutanată neexplicată persistentă, febră, dureri ale articulațiilor sau oboseală.

Pentru a crește gradul de trasabilitate a acestui medicament, medicul dumneavoastră sau farmacistul trebuie să înregistreze denumirea și numărul seriei de fabricație ale medicamentului care v-a fost eliberat în fișa dumneavoastră de pacient. Și dumneavoastră vă puteți nota aceste informații în cazul în care v-ar fi solicitate în viitor.

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze AMGEVITA.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu psoriazis în plăci care au vârsta sub 4 ani.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu boala Crohn sau cu colită ulcerativă care au vârsta sub 6 ani.

AMGEVITA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

AMGEVITA 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).

Nu trebuie să luați AMGEVITA împreună cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

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 AMGEVITA.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- AMGEVITA 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 AMGEVITA în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit AMGEVITA.
- AMGEVITA poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat AMGEVITA 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 AMGEVITA în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții").

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

AMGEVITA conține sodiu

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

3. Cum să utilizați AMGEVITA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

AMGEVITA se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați AMGEVITA. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, AMGEVITA poate fi utilizat și singur.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu AMGEVITA, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți începând cu vârsta de 2 ani și greutatea de la 10 kg la mai puțin de 30 kg

Doza recomandată de AMGEVITA este de 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți începând cu vârsta de 2 ani și greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este de 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți începând cu vârsta de 6 ani și greutatea de la 15 kg la mai puțin de 30 kg

Doza recomandată de AMGEVITA este de 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți începând cu vârsta de 6 ani și greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este de 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu psoriazis în plăci

La adulți doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului în plăci, este o doză inițială de 80 mg, urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuați injecțiile cu AMGEVITA cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

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

Doza recomandată de AMGEVITA este o doză inițială de 20 mg, urmată de o doză de 20 mg o săptămână mai târziu. Apoi, doza obișnuită este de 20 mg administrată la două săptămâni.

Copii și adolescenți începând cu vârsta de 4 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este o doză inițială de 40 mg, urmată de o doză de 40 mg o săptămână mai târziu. Apoi, doza obișnuită este de 40 mg administrată la două săptămâni.

Adulți cu hidrosadenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidrosadenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de două injecții a câte 80 mg într-o zi sau o injecție a câte 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidrosadenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este o doză inițială de 80 mg, urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător la AMGEVITA 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulți cu boală Crohn

Doza obișnuită pentru boala Crohn este de 80 mg inițial urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de două injecții a câte 80 mg într-o zi sau o injecție a câte 80 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea mai mică de 40 kg

Doza recomandată este de 40 mg inițial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza recomandată este de 20 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza recomandată este de 80 mg inițial 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 două injecții a câte 80 mg într-o zi sau o injecție a câte 80 mg pe zi, timp de două zile consecutiv), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza obișnuită de AMGEVITA este 160 mg inițial (sub formă de două injecții a câte 80 mg într-o zi sau o injecție a câte 80 mg pe zi, două zile consecutiv), urmate de 80 mg două săptămâni mai târziu, și după aceea 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală inițială de AMGEVITA este de 80 mg, urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială de AMGEVITA este de 160 mg (sub formă de două injecții a câte 80 mg într-o zi sau o injecție a câte 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni trebuie să continue cu doza prescrisă.

Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza recomandată pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați AMGEVITA atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării AMGEVITA, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. AMGEVITA poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg

Doza uzuală de AMGEVITA este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de AMGEVITA este de 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Mod și cale de administrare

AMGEVITA se administrează prin injectare sub piele (injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al AMGEVITA sunt furnizate la punctul „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din AMGEVITA

Dacă vă administrați accidental AMGEVITA mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și să-i spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult. Purtați mereu la dumneavoastră cutia exterioară a acestui medicament, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să utilizați AMGEVITA

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de AMGEVITA 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 AMGEVITA

Decizia de a opri utilizarea AMGEVITA trebuie să o discutați cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 4 luni după ultima injecție de AMGEVITA.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele semne de reacții alergice sau insuficiență cardiacă:

- Erupecie gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- Umflarea feței, a mâinilor, a picioarelor;
- Dificultăți la respirație, la înghițire;
- Dificultate la respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor.

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

- Semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- Senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- Tuse;
- Furnicături;
- Amorteală;
- Vedere dublă;
- Slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor;
- Semne ale cancerului de piele, cum sunt o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă;
- Semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vântăi, sângerări, paloare.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea adalimumab

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, umflare, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale;
- greață și vărsături;
- erupție cutanată;
- dureri musculare și osoase.

Frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 10)

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);

- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții micotice;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri joase de spate și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamația ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor;
- vertij (senzație de amețeală sau că se învârtă casa);
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roșeață;
- hematom;
- tuse;
- astm bronșic;
- scurtarea respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție însoțită de mâncărime;
- vânătaii;
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- căderea părului;
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem;
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătailor;
- tulburări ale vindecării.

Mai puțin frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 100)

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros);

- cancer, inclusiv cancer care afectează sistemul limfatic (limfom) și melanom (cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie;
- accident vascular cerebral;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate ca de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatare a peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag pe venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras;
- transpirații nocturne;
- cicatrice;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperi ale somnului;
- impotență;
- inflamații.

Rare (pot să apară până la 1 persoană din 1 000)

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și a părții superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală (gaură în peretele intestinului);
- hepatită (inflamația ficatului);
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamație a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (reacție care poate pune viața în pericol, cu simptome asemănătoare gripei și erupții cu vezicule);
- edem al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflare localizată a pielii);
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele;
- insuficiență hepatică;
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară);
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

Unele reacții adverse observate la adalimumab nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de celule roșii în sânge;
- creștere a concentrațiilor grăsimilor în sânge;
- creștere a valorilor enzimelor hepatice.

Frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 10)

- creșterea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de trombocite în sânge;
- creșterea acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scăderea valorii calciului în sânge;
- scăderea valorii fosforului în sânge;
- creșterea zahărului în sânge;
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorii potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 100)

- creșterea valorii bilirubinei în sânge (un test de sânge care investighează funcția ficatului);

Rare (pot să apară până la 1 persoană din 1 000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AMGEVITA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister și cutie după EXP:. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

O seringă preumplută AMGEVITA poate fi păstrată la temperaturi până la un maximum de 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile. Seringa preumplută trebuie protejată față de lumină, și trebuie aruncată dacă nu se utilizează în acest interval de 14 zile.

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 AMGEVITA

- Substanța activă este adalimumab. Fiecare seringă preumplută conține adalimumab 20 mg în 0,2 ml soluție, adalimumab 40 mg în 0,4 ml soluție sau adalimumab 80 mg în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid L-lactic, sucroză, polisorbit 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată AMGEVITA și conținutul ambalajului

AMGEVITA este o soluție limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Fiecare ambalaj conține 1 seringă preumplută de unică utilizare de 20 mg (cu piston de culoare galbenă).

Fiecare ambalaj conține 1, 2 sau 6 seringi preumplute de unică utilizare de 40 mg (cu piston de culoare albastră).

Fiecare ambalaj conține 1, 2 sau 3 seringi preumplute de unică utilizare de 80 mg (cu piston de culoare portocalie).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH

Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

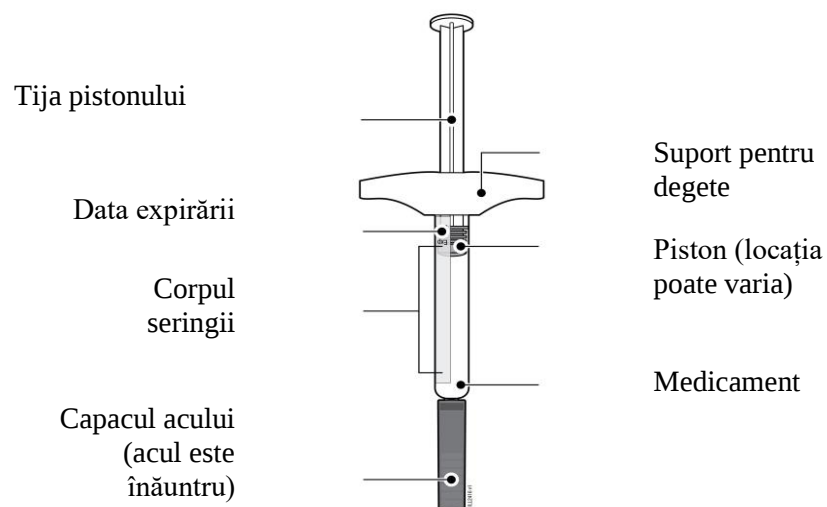
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

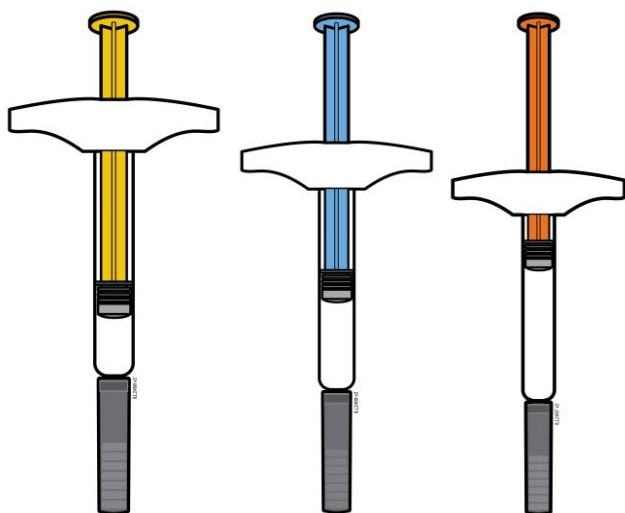
Descrierea seringii preumplute



1	Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a vă injecta AMGEVITA
---	--

Dozare:

- AMGEVITA este disponibilă în trei doze diferite: 20 mg/0,2 ml, 40 mg/0,4 ml, 80 mg/0,8 ml. Verificați-vă rețeta pentru a vă asigura că aveți doza corectă.
- Culoarea și aspectul seringii preumplute sunt diferite pentru fiecare doză. Cantitatea de medicament din seringă preumplută este, de asemenea, diferită pentru fiecare doză.
- De exemplu, este în regulă ca doza de 20 mg/0,2 ml să aibă o cantitate mică de medicament și cea de 80 mg/0,8 ml să aibă o cantitate mare de medicament. Consultați ilustrațiile de mai jos pentru a vedea cum arată doza dumneavoastră din seringă preumplută.



20 mg/0,2 ml

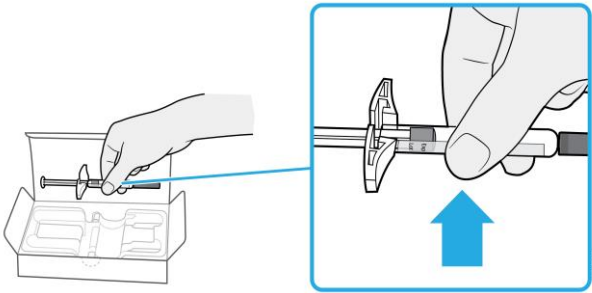
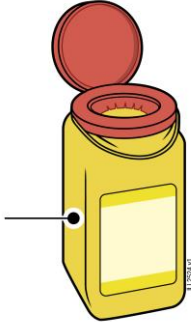
40 mg/0,4 ml

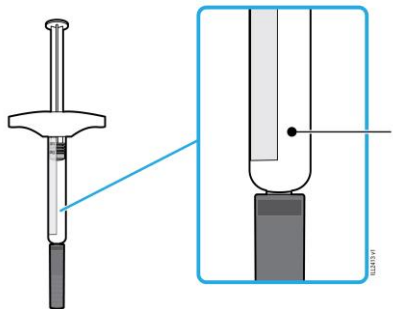
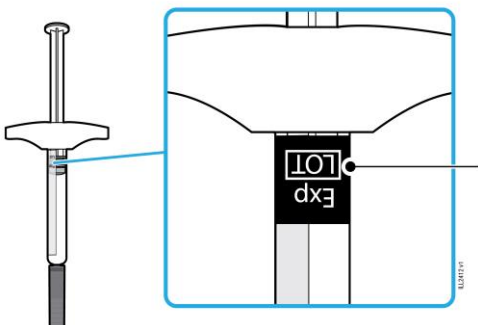
80 mg/0,8 ml

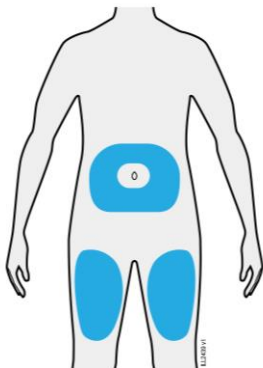
Utilizarea seringii preumplute AMGEVITA:

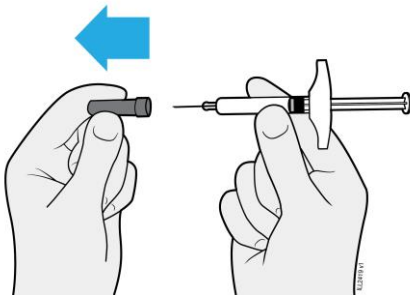
- Este important să nu încercați să vă administrați injecția până când nu ați citit și înțeles în întregime aceste instrucțiuni de utilizare și până când nu ați primit instrucțiuni de la medicul dumneavoastră sau de la furnizorul de servicii medicale.
- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă cutia este deteriorată sau sigiliul este rupt.
- **Nu** utilizați seringă preumplută după data de expirare de pe etichetă.
- **Nu** agitați seringă preumplută.
- **Nu** scoateți capacul acului de pe seringă preumplută până când nu sunteți gata să vă injectați.
- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă a fost congelată.
- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă a fost scăpată pe o suprafață tare. O parte a seringii preumplute poate fi spartă, chiar dacă spărtura nu se vede. Utilizați o seringă preumplută nouă și contactați-vă medicul sau furnizorul de servicii medicale.
- Seringă preumplută nu este fabricată cu latex din cauciuc natural.

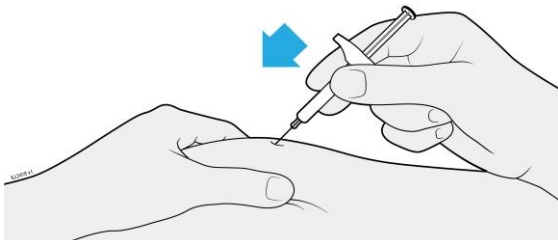
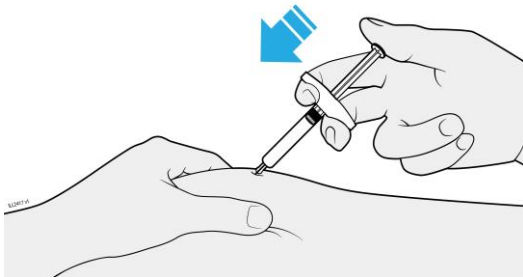
Important: Nu lăsați la vedere și îndemâna copiilor seringă preumplută și recipientul pentru eliminarea la deșeurile a obiectelor ascuțite.

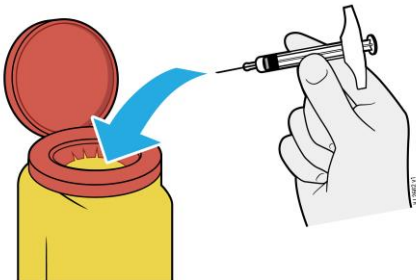
2	Pregătirea în vederea injectării AMGEVITA
2a	Apucați seringă preumplută de corpul seringii și scoateți-o din cutie.
	
• Nu apucați de suportul pentru degete, de tija pistonului sau de capacul acului. • Scoateți numărul de seringi preumplute de care aveți nevoie pentru injecție. • Puneți toate seringile preumplute nefolosite înapoi în frigider.	
2b	Așteptați 30 de minute pentru ca seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei.
AȘTEPTAȚI 30 de minute	
• Lăsați seringă preumplută să se încălzească în mod natural. • Nu încălziți cu apă fierbinte, în cuptorul cu microunde sau în lumina directă a soarelui. • Nu agitați niciodată seringă preumplută. • Nu puneți seringă preumplută înapoi în frigider după ce aceasta a ajuns la temperatura camerei • Utilizarea seringii preumplute la temperatura camerei permite o injecție mai confortabilă.	
2c	Adunați și așezați articolele pentru injecție pe o suprafață curată, bine iluminată.
Recipient pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite   Șervețel cu alcool  Plasture  Tampon de vată sau compresă de tifon	
• Seringă preumplută AMGEVITA (temperatura camerei) • Recipient pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite • Șervețel cu alcool • Plasture • Tampon de vată sau compresă de tifon	

3	Pregătirea pentru injecție
3a	Inspectați medicamentul.
 Medicament	
• Trebuie să fie limpede și incolor până la ușor galben. • Este în regulă dacă vedeți bule de aer în seringă preumplută. • Nu utilizați dacă medicamentul este tulbure sau decolorat sau dacă acesta conține flocoane sau particule Important: Dacă medicamentul este tulbure sau decolorat sau dacă acesta conține flocoane sau particule, contactați-vă medicul sau furnizorul de servicii medicale.	
3b	Verificați data de expirare (EXP) și inspectați seringă preumplută pentru a verifica să nu prezinte deteriorări.
 a expirării	
• Nu utilizați dacă data expirării este depășită. • Nu utilizați seringă preumplută dacă: • Capacul acului lipsește sau nu este bine atașat. • Are crăpături sau piese rupte. • A fost scăpată pe o suprafață dură. Important: Dacă seringă preumplută cu medicament este deteriorată sau expirată, contactați-vă medicul sau furnizorul de servicii medicale.	

3c	Injectați în una dintre aceste locații.
	
• Injectați în coapsă sau în burtă (exceptând suprafața cu o rază de 5 cm din jurul buricului). • Alegeți câte un loc diferit pentru fiecare injecție • Spălați-vă mâinile foarte bine cu apă și săpun. • Curățați locul de injecție cu un șervețel cu alcool. • Lăsați pielea să se usuce singură. • Nu atingeți din nou această zonă înainte de injecție.	
Important: Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi sau unde pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau dură.	

4	Injectarea AMGEVITA
Important: Scoateți capacul acului numai atunci când vă puteți injecta imediat (în decurs de 5 minute), deoarece medicamentul se poate usca.	
4a	Scoateți capacul acului trăgându-l drept în timp ce țineți cilindrul seringii preumplute.
	
• Nu răsuciți și nu îndoiți capacul acului. • Nu puneți niciodată capacul acului înapoi. Acesta poate deteriora acul. • Nu lăsați nimic să atingă acul, după ce capacul acului este scos. • Nu așezați seringă preumplută fără capac pe nicio suprafață, după ce capacul acului este scos. • Nu încercați să împingeți bulele de aer afară din seringă preumplută. Este în regulă dacă vedeți bule de aer • Prezența unei picături de medicament este normală.	

4b	Ciupiți pielea din jurul locului de injectare, înainte de injectare.
CIUPIȚI	
	
• Ciupiți pielea între degetul mare și arătător pentru a crea o denivelare pentru injectare. • Dacă este posibil, denivelarea ar trebui să aibă aproximativ 5 cm lățime.	
4c	Introduceți acul în pielea ciupită.
INTRODUCEȚI	
	
• Introduceți acul în pielea prinsă între degete, fie perpendicular, fie la un unghi de 45 de grade. • Nu puneți degetul pe tija pistonului în timp ce introduceți acul, deoarece acest lucru poate duce la pierderea medicamentului.	
4d	Apăsați încet tija pistonului în jos, până la fundul seringii preumplute, pentru a injecta medicamentul.
INJECTAȚI	
	
• Nu trageți înapoi pistonul, în niciun moment. • Nu scoateți acul până când nu este administrat tot medicamentul.	
Important: Continuați să țineți pielea ciupită între degete până când injectarea este finalizată.	

5	Eliminarea la deșeuri și finalizarea AMGEVITA
Important: Nu puneți niciodată capacul acului înapoi.	
5a	Eliminați la deșeuri seringă preumplută folosită și capacul acului, în recipientul pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite.
	
Nu reciclați seringă preumplută și nu o eliminați la deșeuri împreună cu deșeurile menajere.	
• Nu refolosiți seringă preumplută. • Nu utilizați niciun medicament rămas în seringă preumplută folosită. • Imediat după utilizare, puneți seringă AMGEVITA folosită într-un recipient pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite. Nu aruncați (nu eliminați la deșeuri) seringă în gunoiul menajer. • Discutați cu medicul sau farmacistul dumneavoastră despre eliminarea la deșeuri corectă. Pot exista reguli locale de eliminare la deșeuri. • Nu reciclați seringă sau recipientul pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite și nu le aruncați în gunoiul menajer. Important: Nu lăsați niciodată recipientul pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite la vedere și îndemâna copiilor.	
5b	Verificați locul injectării.
• Nu frecați locul injectării. • Dacă există sânge, țineți apăsat un tampon de vată sau o compresă de tifon pe locul injectării. Aplicați un plastru, dacă este necesar.	

Prospect: Informații pentru pacient

AMGEVITA 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un **Card de avertizare al pacientului** care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza AMGEVITA și în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului**.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacție adversă spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacție adversă nementionată în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este AMGEVITA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AMGEVITA
3. Cum să utilizați AMGEVITA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AMGEVITA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AMGEVITA și pentru ce se utilizează

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

AMGEVITA este destinat tratamentului bolilor inflamatorii descrise mai jos :

- Poliartrită reumatoidă
- Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrită asociată entezitei
- Spondilită anchilozantă
- Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
- Artrită psoriazică
- Psoriazis în plăci
- Hidrosadenită supurativă
- Boală Crohn
- Colită ulcerativă
- Uveită non-infecțioasă

Substanța activă a AMGEVITA, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se atașează specific de țintă.

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 crescute în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin atașarea la TNF α , AMGEVITA scade procesul de inflamare din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Dacă aveți poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

AMGEVITA poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

AMGEVITA încetinește deteriorarea cartilajului și a osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

De obicei, AMGEVITA se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, AMGEVITA poate fi administrat singur.

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care apar de obicei prima oară în perioada copilăriei.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la pacienți cu vârsta de la 2 ani și la pacienți cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA în vederea tratării artritei dumneavoastră reumatoide idiopatice juvenile 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.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamație a articulațiilor asociată psoriazisului.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. AMGEVITA încetinește 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 determină zone de piele roșie, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta, de asemenea, unghiile, care pot deveni fărâmicioase, se pot îngroșa și ridica de pe patul unghial, 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.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. AMGEVITA se utilizează și pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani, la care tratamentul local și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie nu sunt recomandate.

Hidrosadenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidrosadenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie cronică și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (umflături) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi zona de sub sâni, axilele, fața internă a coapselor, zona inghinală și fesele. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul hidrosadenitei supurative la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani. AMGEVITA 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 nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

AMGEVITA 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 AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă la adulți și copii

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. În cazul în care aveți colită ulcerativă, vi se pot administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Uveită non-infecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

AMGEVITA se utilizează la adulți pentru tratamentul

- Uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- Uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). AMGEVITA acționează prin reducerea acestei inflamații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AMGEVITA

Nu utilizați AMGEVITA:

- dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).

- dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă, septicemie (infecție în sânge) sau alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate cu un sistem imunitar slăbit) (vezi “Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, răni, senzație de oboseală, probleme dentare.
- dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați AMGEVITA:

Reacții alergice

- Dacă prezentați reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții pe piele întrerupeți injecțiile cu AMGEVITA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții adverse pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați AMGEVITA. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Acest risc poate crește dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată. Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii sau alte infecții oportuniste și sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, răni, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu AMGEVITA.

Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu AMGEVITA. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare**. 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.

Infecții recurente/asociate cu călătoriile

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză.
- 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 hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. AMGEVITA poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate pune viața în pericol.

Vârsta peste 65 ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani puteți fi mai susceptibil la infecții în timp ce utilizați AMGEVITA. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, senzație de oboseală sau probleme dentare.

Procedură chirurgicală sau stomatologică

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu AMGEVITA. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu AMGEVITA.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu AMGEVITA sau să continuați să fiți tratat cu AMGEVITA. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri conțin forme vii, dar atenuate ale unor bacterii sau virusuri care pot cauza o boală și care pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Înaintea începerii tratamentului cu AMGEVITA, se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să fie vaccinați la zi, în concordanță cu ghidurile în vigoare privind imunizarea.
- Dacă ați utilizat AMGEVITA pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de cel puțin 5 luni de la ultima doză pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății că ați utilizat AMGEVITA în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să i se administreze copilului dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu AMGEVITA, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza AMGEVITA.

Febră, vânătăi, sângerări sau piele foarte palidă

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă

apar febră persistentă, 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 blocați ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai gravă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
- Dacă utilizați AMGEVITA poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează adalimumab, s-a observat un tip specific și sever de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu AMGEVITA.
- În plus, au fost observate cazuri de cancere de piele altele decât melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocați de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boli autoimune

- Rar, tratamentul cu AMGEVITA poate determina un sindrom asemănător lupusului. Contactați-l pe medicul dumneavoastră dacă apar simptome cum ar fi erupție cutanată neexplicată persistentă, febră, dureri ale articulațiilor sau oboseală.

Pentru a crește gradul de trasabilitate a acestui medicament, medicul dumneavoastră sau farmacistul trebuie să înregistreze denumirea și numărul seriei de fabricație ale medicamentului care v-a fost eliberat în fișa dumneavoastră de pacient. Și dumneavoastră vă puteți nota aceste informații în cazul în care v-ar fi solicitate în viitor.

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze AMGEVITA.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu psoriazis în plăci care au vârsta sub 4 ani.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu boala Crohn sau cu colită ulcerativă care au vârsta sub 6 ani.

AMGEVITA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

AMGEVITA 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).

Nu trebuie să luați AMGEVITA împreună cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcină și alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu AMGEVITA.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- AMGEVITA 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 AMGEVITA în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit AMGEVITA.
- AMGEVITA poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat AMGEVITA 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 AMGEVITA în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții").

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

AMGEVITA conține sodiu

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

3. Cum să utilizați AMGEVITA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

AMGEVITA se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați AMGEVITA. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, AMGEVITA poate fi utilizat și singur.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu AMGEVITA, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii, adolescenți și adulți începând cu vârsta de 2 ani și greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este de 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită asociată entezitei

Copii, adolescenți și adulți începând cu vârsta de 6 ani și greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este de 40 mg la două săptămâni.

Adulți cu psoriazis în plăci

La adulți doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului în plăci, este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) urmată după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuați injecțiile cu AMGEVITA cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Copii și adolescenți începând cu vârsta de 4 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este o doză inițială de 40 mg, urmată de o doză de 40 mg o săptămână mai târziu. Apoi, doza obișnuită este de 40 mg administrată la două săptămâni.

Adulți cu hidrosadenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidrosadenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidrosadenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA 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 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător la AMGEVITA 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulți cu boală Crohn

Doza obișnuită pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) inițial urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea mai mică de 40 kg

Doza recomandată este de 40 mg inițial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră va poate prescrie o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza recomandată este de 20 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Penul preumplut de 40 mg nu poate fi utilizat pentru doza de 20 mg. Pentru doza de 20 mg este disponibilă AMGEVITA 20 mg *seringă* preumplută.

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza recomandată este de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) inițial 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 câte 40 mg într-o zi sau două injecții a câte 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza obișnuită de AMGEVITA este 160 mg inițial (sub formă de patru injecții a câte 40 mg într-o zi sau de două injecții a câte 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmate de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi) două săptămâni mai târziu, și după aceea 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală inițială de AMGEVITA este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială de AMGEVITA este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni trebuie să continue cu doza prescrisă.

Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza recomandată pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a câte 40 mg în aceeași zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați AMGEVITA atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării AMGEVITA, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. AMGEVITA poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg

Doza uzuală de AMGEVITA este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Pen-ul preumplut de 40 mg nu poate fi utilizat pentru doza de 20 mg. Cu toate acestea, este disponibilă o seringă preumplută de AMGEVITA 20 mg pentru doza de 20 mg.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de AMGEVITA este de 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Mod și cale de administrare

AMGEVITA se administrează prin injectare sub piele (injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al AMGEVITA sunt furnizate la punctul „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din AMGEVITA

Dacă vă administrați accidental AMGEVITA mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și să-i spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult. Purtați mereu la dumneavoastră cutia exterioară a acestui medicament, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să utilizați AMGEVITA

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de AMGEVITA 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 AMGEVITA

Decizia de a opri utilizarea AMGEVITA trebuie să o discutați cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 4 luni după ultima injecție de AMGEVITA.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele semne de reacții alergice sau insuficiență cardiacă:

- Erupecie gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- Umflare a feței, a mâinilor, a picioarelor;
- Dificultăți la respirație, la înghițire;
- Dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflare a picioarelor.

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

- Semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, răni, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- Senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- Tuse;
- Furnicături;
- Amorțală;
- Vedere dublă;
- Slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor;
- Semne ale cancerului de piele, cum sunt o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- Semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea adalimumab.

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, umflare, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale;
- greață și vărsături;
- erupție pe piele;
- dureri musculare și osoase.

Frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 10)

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții ale pielii (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții cu ciuperci;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer de piele;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);

- deshidratare;
- modificare a dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri joase de spate și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație a ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor;
- vertij (senzație de amețeală sau că se învârtă casa);
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roșeață;
- hematom;
- tuse;
- astm bronșic;
- scurtare a respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție însoțită de mâncărime;
- vânătăi;
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- rupere a unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- apariție de leziuni noi sau agravare a psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări ale rinichilor;
- dureri în piept;
- edem;
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării.

Mai puțin frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 100)

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție a intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer care afectează sistemul limfatic (limfom) și melanom (cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză);
- vasculită (inflamație a vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie;
- accident vascular cerebral;

- pierdere a auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtare a respirației sau umflare a gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatare a peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag pe venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtare a respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale veziculei biliare, pietre în vezicula biliară;
- ficat gras;
- transpirații nocturne;
- cicatrice;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamație a pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperi ale somnului;
- impotență;
- inflamații.

Rare (pot să apară până la 1 persoană din 1 000)

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);
- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamație a nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și a părții superioare a corpului);
- oprire a pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală (gaură în peretele intestinului);
- hepatită (inflamația ficatului);
- reactivare a hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamație a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (reacție care poate pune viața în pericol, cu simptome asemănătoare gripei și erupții cu vezicule);
- edem al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție inflamatorie pe piele);
- sindrom asemănător lupusului ;
- angioedem (umflare localizată a pielii)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele;
- insuficiență hepatică;

- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrișă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară);
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

Unele reacții adverse observate la adalimumab nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scădere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de celule roșii în sânge;
- creștere a concentrațiilor grăsimilor în sânge;
- creștere a valorilor enzimelor hepatice.

Frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 10)

- creștere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de trombocite în sânge;
- creștere a acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scădere a valorii calciului în sânge;
- scădere a valorii fosforului în sânge;
- creștere a zahărului în sânge;
- creștere a valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorii potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 100)

- creștere a valorii bilirubinei în sânge (un test de sânge a funcției ficatului).

Rare (pot să apară până la 1 persoană din 1 000)

- scădere a numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemul 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 AMGEVITA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Un pen preumplut AMGEVITA poate fi păstrat la temperaturi până la un maximum de 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile. Penul preumplut trebuie protejat față de lumină, și trebuie aruncat dacă nu se utilizează în acest interval de 14 zile.

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 AMGEVITA

- Substanța activă este adalimumab. Fiecare pen preumplut conține adalimumab 40 mg în 0,4 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid L-lactic, sucroză, polisorbit 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată AMGEVITA și conținutul ambalajului

AMGEVITA este o soluție limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Fiecare ambalaj conține 1, 2 sau 6 penuri SureClick preumplute de 40 mg de unică utilizare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH

Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

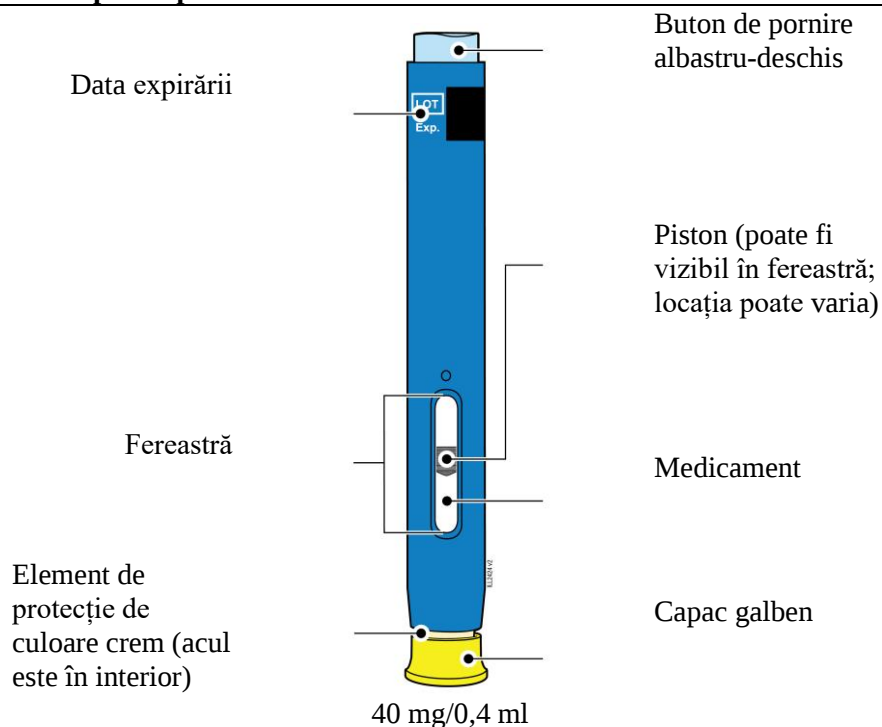
Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE 40 mg/0,4 ml

Descrierea pen-ului preumplut SureClick

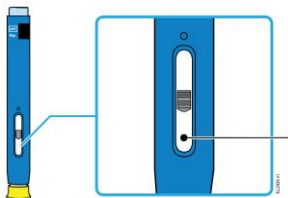
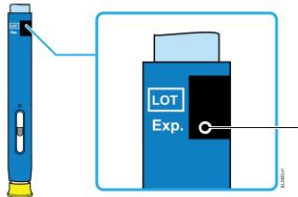


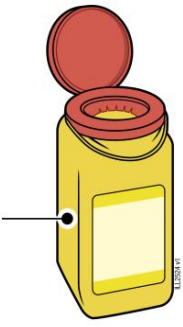
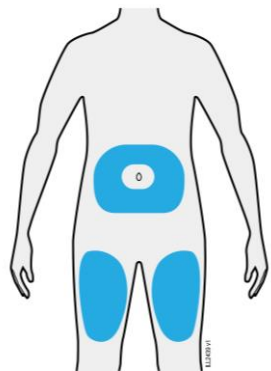
1 Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a vă injecta AMGEVITA

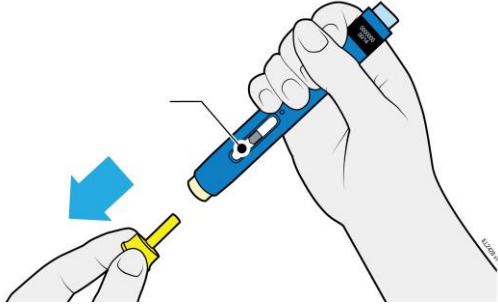
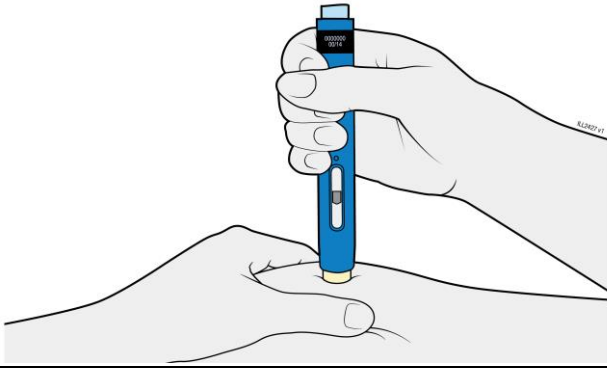
Utilizarea pen-ului preumplut SureClick AMGEVITA:

- Este important să nu încercați să vă administrați injecția până când nu ați citit și înțeles în întregime aceste instrucțiuni de utilizare și până când nu ați primit instrucțiuni de la medicul dumneavoastră sau de la furnizorul de servicii medicale.
- **Nu** utilizați pen-ul preumplut dacă cutia este deteriorată sau sigiliul este rupt.
- **Nu** utilizați pen-ul preumplut după data de expirare de pe etichetă.
- **Nu** agitați pen-ul preumplut.
- **Nu** scoateți capacul galben de pe pen-ul preumplut până când nu sunteți gata să vă injectați.
- **Nu** utilizați pen-ul preumplut dacă a fost congelat.
- **Nu** utilizați pen-ul preumplut dacă a fost scăpat pe o suprafață tare. O parte a pen-ului preumplut poate fi spartă, chiar dacă spărtura nu se vede. Utilizați un pen preumplut nou și contactați-vă medicul sau furnizorul de servicii medicale.

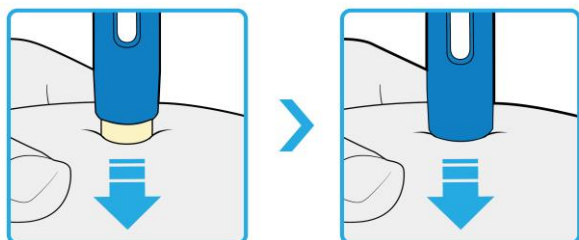
Important: Nu lăsați la vedere și îndemâna copiilor pen-ul preumplut și recipientul pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite.

2	Pregătirea în vederea injectării AMGEVITA
2a	Așteptați 30 de minute pentru ca pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei. AȘTEPTAȚI 30 de minute - Scoateți numărul de pen-uri preumplute de care aveți nevoie pentru injecție și puneți toate pen-urile preumplute nefolosite înapoi în frigider. - Lăsați pen-ul preumplut să se încălzească în mod natural. Nu încălziți cu apă fierbinte, în cuptorul cu microunde sau în lumina directă a soarelui. Nu agitați niciodată pen-ul preumplut. Nu puneți pen-ul preumplut înapoi în frigider după ce acesta a ajuns la temperatura camerei - Utilizarea pen-ului preumplut la temperatura camerei permite o injecție mai confortabilă.
2b	Inspectați medicamentul. Trebuie să fie limpede și incolor până la ușor galben.  Medicament - Este în regulă dacă vedeți bule de aer. Nu utilizați dacă medicamentul este tulbure sau decolorat sau dacă acesta conține flocoane.
2c	Verificați data de expirare (EXP) și inspectați pen-ul preumplut pentru a verifica să nu prezinte deteriorări.  Data expirării Nu utilizați dacă data expirării este depășită. Nu utilizați pen-ul preumplut dacă: - Capacul galben lipsește sau nu este bine atașat. - Are crăpături sau piese rupte. - A fost scăpat pe o suprafață dură. - Asigurați-vă că aveți medicamentul și doza corecte. Important: Dacă medicamentul este tulbure sau decolorat sau dacă acesta conține flocoane, contactați-vă medicul sau furnizorul de servicii medicale.

3	Pregătirea pentru injecție
3a	Adunați și așezați articolele pentru injectare pe o suprafață curată, bine iluminată.
 Recipient pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite  Șervețel cu alcool  Plasture  Tampon de vată sau compresă de tifon	
• Pen preumplut AMGEVITA (temperatura camerei) • Recipient pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite • Șervețel cu alcool • Plasture • Tampon de vată sau compresă de tifon	
3b	Injectați în una dintre aceste locații.
	
• Injectați în coapsă sau în burtă (exceptând suprafața cu o rază de 5 cm din jurul buricului). • Alegeți câte un loc diferit pentru fiecare injecție • Spălați-vă mâinile foarte bine cu apă și săpun. • Curățați locul de injectare cu un șervețel cu alcool. • Lăsați pielea să se usuce singură. • Nu atingeți din nou această zonă înainte de injectare.	
Important: Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi sau unde pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau dură.	

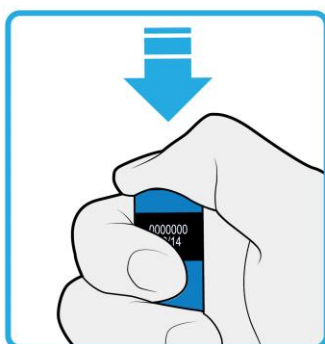
4	Injectarea AMGEVITA
Important: Scoateți capacul galben numai atunci când vă puteți injecta imediat (în decurs de 5 minute), deoarece medicamentul se poate usca.	
4a	Țineți pen-ul preumplut astfel încât să puteți vedea fereastra. Scoateți capacul galben trăgându-l drept. S-ar putea să fie nevoie să trageți cu putere.
Fereastra ar trebui să fie vizibilă 	
• Nu răsuciți, îndoiți sau mișcați capacul galben pentru a-l scoate. • Nu puneți niciodată capacul acului înapoi. Acesta poate deteriora acul. • Nu introduceți degetul în interiorul elementului de protecție de culoare crem. • Este normal să vedeți o picătură de medicament la capătul acului sau al elementului de protecție de culoare crem.	
4b	Ciupiți pielea pentru a crea o suprafață fermă la locul injectării. Așezați elementul de protecție de culoare crem perpendicular pe piele.
CIUPIȚI	
	
• Mențineți pielea ciupită între degete până la terminarea injecției. • Asigurați-vă că puteți vedea fereastra. • Asigurați-vă că auto-injectorul este poziționat perpendicular pe locul de injectare (la un unghi de 90 de grade).	

**APĂSAȚI
și mențineți în contact cu pielea**

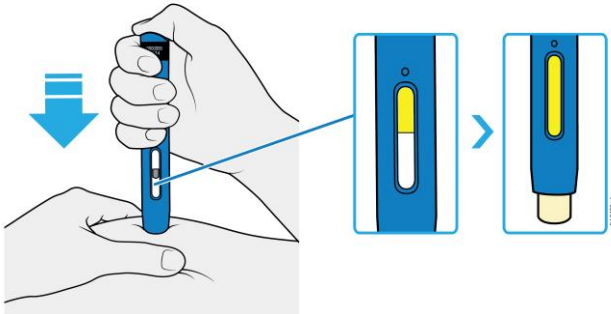


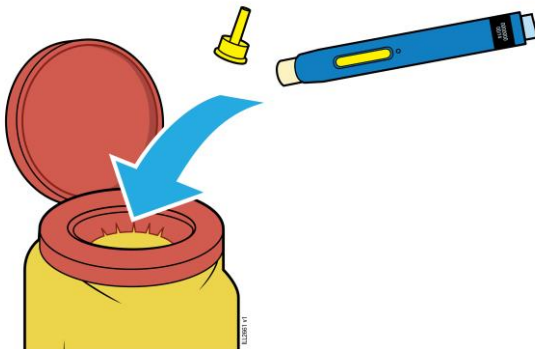
4c	Împingeți ferm în jos până când elementul de protecție de culoare crem nu se mai mișcă. Țineți apăsat; nu ridicați.
•	Elementul de protecție de culoare crem împinge și deblochează butonul de pornire albastru-deschis

**APĂSAȚI
butonul de pornire albastru-deschis**



4d	Continuați să țineți apăsat ferm și apăsați butonul de pornire albastru-deschis pentru a începe injecția.
•	Este posibil să auziți sau să simțiți un clic.
•	Fereastra începe să devină galbenă.
•	Este în regulă dacă eliberați butonul albastru-deschis.

URMĂRIȚI FEREASTRA DE CONFIRMARE, care devine complet galbenă	
	
4e	Continuați să împingeți în jos. Când fereastra este complet galbenă, injecția este finalizată
	- Finalizarea injecției poate dura până la 10 secunde. - Este posibil să auziți sau să simțiți un clic. - Ridicați pen-ul preumplut de pe piele. - Elementul de protecție de culoare crem se blochează în jurul acului.
	Important: Dacă fereastra nu a devenit galbenă sau dacă se pare că medicamentul iese în continuare, nu ați primit o doză completă. Contactați-vă imediat medicul sau furnizorul de servicii medicale.

5	Eliminarea la deșeuri și finalizarea AMGEVITA
	
	Important: Nu eliminați pen-ul preumplut în deșeurile menajere.
5a	Puneți pen-ul preumplut folosit și capacul galben în recipientul pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite
	Nu refolosiți pen-ul preumplut Nu atingeți elementul de protecție de culoare crem
5b	Verificați locul injectării.
	Nu frecați locul injectării. - Dacă există sânge, țineți apăsat un tampon de vată sau o compresă de tifon pe locul injectării. Aplicați un plasture, dacă este necesar.

Prospect: Informații pentru pacient

AMGEVITA 80 mg soluție injectabilă în pen preumplut adalimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un **Card de avertizare al pacientului** care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza AMGEVITA și în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului**.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacție adversă spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacție adversă nemenționată în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este AMGEVITA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AMGEVITA
3. Cum să utilizați AMGEVITA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AMGEVITA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AMGEVITA și pentru ce se utilizează

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

AMGEVITA este destinat tratamentului bolilor inflamatorii descrise mai jos :

- Poliartrită reumatoidă
- Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrită asociată entezitei
- Spondilită anchilozantă
- Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
- Artrită psoriazică
- Psoriazis în plăci
- Hidrosadenită supurativă
- Boală Crohn
- Colită ulcerativă
- Uveită non-infecțioasă

Substanța activă a AMGEVITA, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpul monoclonal sunt proteine care se atașează specific de țintă.

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 crescute în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin atașarea la TNF α , AMGEVITA scade procesul de inflamare din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Dacă aveți poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

AMGEVITA poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

AMGEVITA încetinește deteriorarea cartilajului și a osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și îmbunătățește activitatea fizică.

De obicei, AMGEVITA se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, AMGEVITA poate fi administrat singur.

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii ale articulațiilor care apar de obicei prima oară în perioada copilăriei.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la pacienți cu vârsta de la 2 ani și la pacienți cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA în vederea tratării artritei dumneavoastră reumatoide idiopatice juvenile 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.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. În cazul în care aveți spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, vi se vor administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamație a articulațiilor asociată psoriazisului.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. AMGEVITA încetinește 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 determină zone de piele roșie, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta, de asemenea, unghiile, care pot deveni fărâmicioase, se pot îngroșa și ridica de pe patul unghial, 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.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți. AMGEVITA se utilizează și pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani, la care tratamentul local și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie nu sunt recomandate.

Hidrosadenită supurativă la adulți și adolescenți

Hidrosadenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie cronică și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (umflături) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi zona de sub sâni, axilele, fața internă a coapselor, zona inghinală și fesele. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul hidrosadenitei supurative la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani. AMGEVITA 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 nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

AMGEVITA 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 AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă la adulți și copii

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

AMGEVITA se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. În cazul în care aveți colită ulcerativă, vi se pot administra inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra AMGEVITA pentru a reduce semnele și simptomele acestei boli.

Uveită non-infecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

AMGEVITA se utilizează la adulți pentru tratamentul

- Uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- Uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). AMGEVITA acționează prin reducerea acestei inflamații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AMGEVITA

Nu utilizați AMGEVITA:

- dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).

- dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă, septicemie (infecție în sânge) sau alte infecții oportuniste (infecții neobișnuite asociate cu un sistem imunitar slăbit) (vezi “Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, răni, senzație de oboseală, probleme dentare.
- dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă (vezi “Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați AMGEVITA:

Reacții alergice

- Dacă prezentați reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții pe piele întrerupeți injecțiile cu AMGEVITA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții adverse pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați AMGEVITA. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Acest risc poate crește dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată. Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoză, infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii sau alte infecții oportuniste și sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, răni, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu AMGEVITA.

Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu adalimumab, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu AMGEVITA. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare**. 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.

Infecții recurente/asociate cu călătoriile

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză.
- 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 hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru VHB. AMGEVITA poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate pune viața în pericol.

Vârsta peste 65 ani

- Dacă aveți mai mult de 65 ani puteți fi mai susceptibil la infecții în timp ce utilizați AMGEVITA. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, senzație de oboseală sau probleme dentare.

Procedură chirurgicală sau stomatologică

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu AMGEVITA. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu AMGEVITA.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu AMGEVITA sau să continuați să fiți tratat cu AMGEVITA. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul mâinilor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri conțin forme vii, dar atenuate ale unor bacterii sau virusuri care pot cauza o boală și care pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu AMGEVITA. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Înaintea începerii tratamentului cu AMGEVITA, se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să fie vaccinați la zi, în concordanță cu ghidurile în vigoare privind imunizarea.
- Dacă ați utilizat AMGEVITA pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de cel puțin 5 luni de la ultima doză pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății că ați utilizat AMGEVITA în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să i se administreze copilului dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu AMGEVITA, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza AMGEVITA.

Febră, vânătăi, sângerări sau piele foarte palidă

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă

apar febră persistentă, 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 blocați ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai gravă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
- Dacă utilizați AMGEVITA poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează adalimumab, s-a observat un tip specific și sever de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu AMGEVITA.
- În plus, au fost observate cazuri de cancere de piele altele decât melanom la pacienții care utilizează adalimumab. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocați de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boli autoimune

- Rar, tratamentul cu AMGEVITA poate determina un sindrom asemănător lupusului. Contactați-l pe medicul dumneavoastră dacă apar simptome cum ar fi erupție cutanată neexplicată persistentă, febră, dureri ale articulațiilor sau oboseală.

Pentru a crește gradul de trasabilitate a acestui medicament, medicul dumneavoastră sau farmacistul trebuie să înregistreze denumirea și numărul seriei de fabricație ale medicamentului care v-a fost eliberat în fișa dumneavoastră de pacient. Și dumneavoastră vă puteți nota aceste informații în cazul în care v-ar fi solicitate în viitor.

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze AMGEVITA.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu psoriazis în plăci care au vârsta sub 4 ani.
- Nu administrați AMGEVITA la copii cu boala Crohn sau cu colită ulcerativă care au vârsta sub 6 ani.

AMGEVITA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

AMGEVITA 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).

Nu trebuie să luați AMGEVITA împreună cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcină și alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu AMGEVITA.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- AMGEVITA 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 AMGEVITA în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit AMGEVITA.
- AMGEVITA poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat AMGEVITA 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 AMGEVITA în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții").

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

AMGEVITA conține sodiu

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

3. Cum să utilizați AMGEVITA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

AMGEVITA se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obișnuită pentru adulți cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați AMGEVITA. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexat nu este adecvat, AMGEVITA poate fi utilizat și singur.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu AMGEVITA, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Adulți cu psoriazis în plăci

La adulți doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului în plăci este o doză inițială de 80 mg urmată după o săptămână de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuați injecțiile cu AMGEVITA cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Adulți cu hidrosadenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidrosadenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de două injecții a câte 80 mg într-o zi sau o injecție a câte 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub forma unei injecții de 80 mg) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidrosadenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de AMGEVITA este o doză inițială de 80 mg, urmată, după o săptămână, de o doză 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător la AMGEVITA 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulți cu boală Crohn

Doza obișnuită pentru boala Crohn este de 80 mg inițial urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de două injecții a câte 80 mg într-o zi sau o injecție a câte 80 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu și apoi 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea mai mică de 40 kg

Doza recomandată este de 40 mg inițial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră va poate prescrie o doză inițială de 80 mg urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza recomandată este de 20 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește frecvența dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Penul preumplut de 40 mg nu poate fi utilizat pentru doza de 20 mg. Pentru doza de 20 mg este disponibilă AMGEVITA 20 mg seringă preumplută.

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la vârsta de 17 ani și greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza recomandată este de 80 mg inițial 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 două injecții a câte 80 mg într-o zi sau o injecție a câte 80 mg pe zi, timp de două zile consecutiv), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Adulți cu colită ulcerativă

La pacienții adulți cu colită ulcerativă doza obișnuită de AMGEVITA este 160 mg inițial (sub formă de două injecții a câte 80 mg într-o zi sau o injecție a câte 80 mg pe zi, două zile consecutiv), urmate de 80 mg două săptămâni mai târziu, și după aceea 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală inițială de AMGEVITA este de 80 mg, urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială de AMGEVITA este de 160 mg (sub formă de două injecții a câte 80 mg într-o zi sau o injecție a câte 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni trebuie să continue cu doza prescrisă.

Adulți cu uveită non-infecțioasă

Doza recomandată pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Trebuie să continuați să utilizați AMGEVITA atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării AMGEVITA, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar. AMGEVITA poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg

Doza uzuală de AMGEVITA este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Pen-ul preumplut de 40 mg nu poate fi utilizat pentru doza de 20 mg. Cu toate acestea, este disponibilă o seringă preumplută de AMGEVITA 20 mg pentru doza de 20 mg.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de AMGEVITA este de 40 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Mod și cale de administrare

AMGEVITA se administrează prin injectare sub piele (injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al AMGEVITA sunt furnizate la punctul „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din AMGEVITA

Dacă vă administrați accidental AMGEVITA mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și să-i spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult. Purtați mereu la dumneavoastră cutia exterioară a acestui medicament, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să utilizați AMGEVITA

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de AMGEVITA 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 AMGEVITA

Decizia de a opri utilizarea AMGEVITA trebuie să o discutați cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 4 luni după ultima injecție de AMGEVITA.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele semne de reacții alergice sau insuficiență cardiacă:

- Erupecie gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică;
- Umflare a feței, a mâinilor, a picioarelor;
- Dificultăți la respirație, la înghițire;
- Dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflare a picioarelor.

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

- Semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, răni, probleme dentare, senzație de arsură la urinare;
- Senzație de slăbiciune sau de oboseală;
- Tuse;
- Funicături;
- Amorțeală;
- Vedere dublă;
- Slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor;

- Semne ale cancerului de piele, cum sunt o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- Semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea adalimumab.

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, umflare, roșeață sau mâncărimi);
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale;
- greață și vărsături;
- erupție pe piele;
- dureri musculare și osoase.

Frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 10)

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă);
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecții ale pielii (inclusiv celulită și herpes zoster);
- infecții ale urechii;
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece);
- infecții ale tractului genital;
- infecții ale tractului urinar;
- infecții cu ciuperci;
- infecții ale articulațiilor;
- tumori benigne;
- cancer de piele;
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificare a dispoziției (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli;
- migrenă;
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri joase de spate și dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamație a ochilor;
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor;
- vertij (senzație de amețeală sau că se învârtă casa);
- senzație că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roșeață;
- hematom;
- tuse;
- astm bronșic;
- scurtare a respirației;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată);
- mâncărime;
- erupție însoțită de mâncărime;
- vânătăi;

- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- rupere a unghiilor degetelor de la mâini și picioare;
- transpirații abundente;
- cădere a părului;
- apariție de leziuni noi sau agravare a psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări ale rinichilor;
- dureri în piept;
- edem;
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării.

Mai puțin frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 100)

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută);
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecții ale ochilor;
- infecții bacteriene;
- diverticulită (inflamație și infecție a intestinului gros);
- cancer, inclusiv cancer care afectează sistemul limfatic (limfom) și melanom (cancer de piele);
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză);
- vasculită (inflamație a vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie;
- accident vascular cerebral;
- pierdere a auzului, zgomote în urechi;
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtare a respirației sau umflare a gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatare a peretelui unei artere importante, inflamație a unei vene și cheag pe venă, obstrucție a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtare a respirației (inclusiv inflamații);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate;
- dificultate la înghițire;
- edem al feței;
- inflamații ale veziculei biliare, pietre în vezicula biliară;
- ficat gras;
- transpirații nocturne;
- cicatrice;
- oboseală musculară neobișnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamație a pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe);
- întreruperi ale somnului;
- impotență;
- inflamații.

Rare (pot să apară până la 1 persoană din 1 000)

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă);

- reacții alergice severe însoțite de șoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamație a nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și a părții superioare a corpului);
- oprire a pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforație intestinală (gaură în peretele intestinului);
- hepatită (inflamația ficatului);
- reactivare a hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamație a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamație a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (reacție care poate pune viața în pericol, cu simptome asemănătoare gripei și erupții cu vezicule);
- edem al feței asociat cu reacții alergice;
- eritem polimorf (erupție inflamatorie pe piele);
- sindrom asemănător lupusului ;
- angioedem (umflare localizată a pielii)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal);
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele;
- insuficiență hepatică;
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară);
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

Unele reacții adverse observate la adalimumab nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scădere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de celule roșii în sânge;
- creștere a concentrațiilor grăsimilor în sânge;
- creștere a valorilor enzimelor hepatice.

Frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 10)

- creștere a numărului de celule albe în sânge;
- scădere a numărului de trombocite în sânge;
- creștere a acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scădere a valorii calciului în sânge;
- scădere a valorii fosforului în sânge;
- creștere a zahărului în sânge;
- creștere a valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezența autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorii potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară până la 1 persoană din 100)

- creștere a valorii bilirubinei în sânge (un test de sânge a funcției ficatului).

Rare (pot să apară până la 1 persoană din 1 000)

- scădere a numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemul 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 AMGEVITA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Un pen preumplut AMGEVITA poate fi păstrat la temperaturi până la un maximum de 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile. Penul preumplut trebuie protejat față de lumină, și trebuie aruncat dacă nu se utilizează în acest interval de 14 zile.

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 AMGEVITA

- Substanța activă este adalimumab. Fiecare pen preumplut conține adalimumab 80 mg în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid L-lactic, sucroză, polisorbitat 80, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată AMGEVITA și conținutul ambalajului

AMGEVITA este o soluție limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Fiecare ambalaj conține 1, 2 sau 3 penuri SureClick preumplute de 80 mg de unică utilizare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/FinlandAmgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

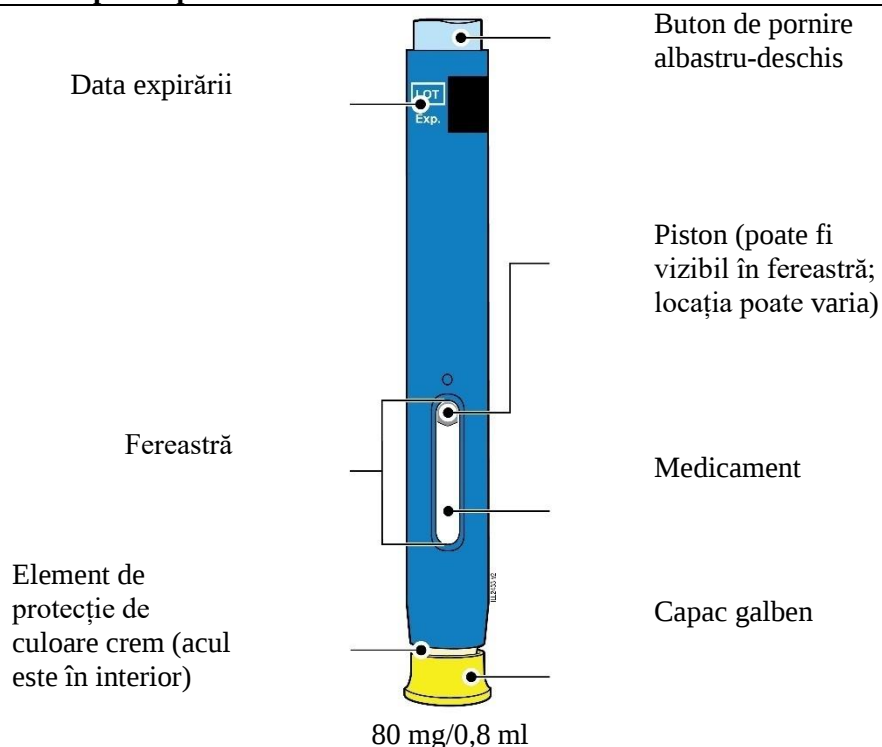
Tel: +46 (0)8 6951100

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE 80 mg/0,8 ml

Descrierea pen-ului preumplut SureClick

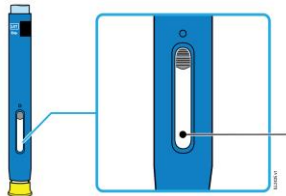
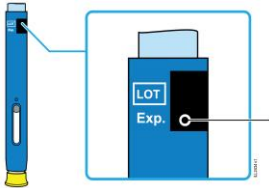


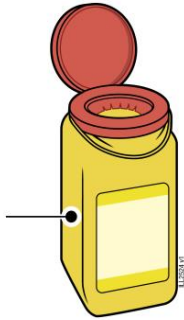
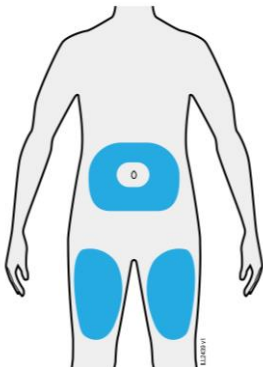
1 Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a vă injecta AMGEVITA

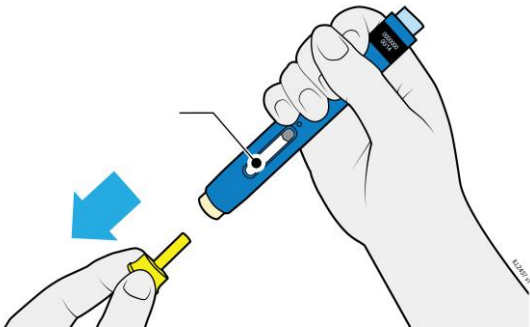
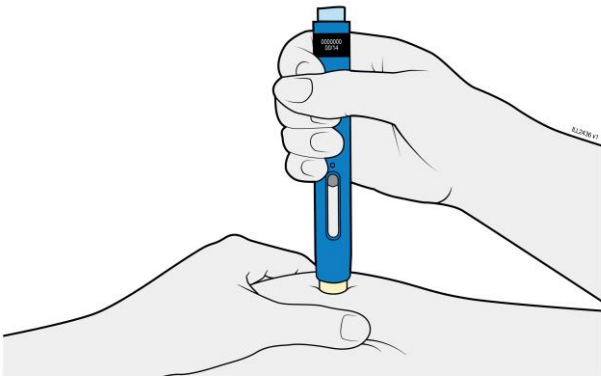
Utilizarea pen-ului preumplut SureClick AMGEVITA:

- Este important să nu încercați să vă administrați injecția până când nu ați citit și înțeles în întregime aceste instrucțiuni de utilizare și până când nu ați primit instrucțiuni de la medicul dumneavoastră sau de la furnizorul de servicii medicale.
- **Nu** utilizați pen-ul preumplut dacă cutia este deteriorată sau sigiliul este rupt.
- **Nu** utilizați pen-ul preumplut după data expirării de pe etichetă.
- **Nu** agitați pen-ul preumplut.
- **Nu** scoateți capacul galben de pe pen-ul preumplut până când nu sunteți gata să vă injectați.
- **Nu** utilizați pen-ul preumplut dacă a fost congelat.
- **Nu** utilizați pen-ul preumplut dacă a fost scăpat pe o suprafață tare. O parte a pen-ului preumplut poate fi spartă, chiar dacă spărtura nu se vede. Utilizați un pen preumplut nou și contactați-vă medicul sau furnizorul de servicii medicale.

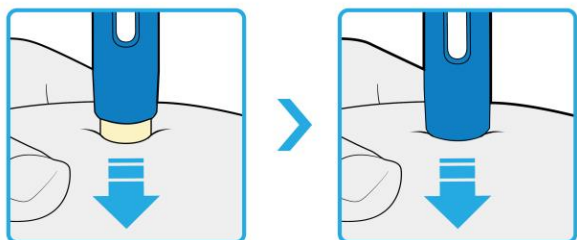
Important: Nu lăsați la vedere și îndemâna copiilor pen-ul preumplut și recipientul pentru eliminarea la deșeurile a obiectelor ascuțite.

2	Pregătirea în vederea injectării AMGEVITA
2a	Așteptați 30 de minute pentru ca pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei. AȘTEPTAȚI 30 de minute - Scoateți numărul de pen-uri preumplute de care aveți nevoie pentru injecție și puneți toate pen-urile preumplute nefolosite înapoi în frigider. - Lăsați pen-ul preumplut să se încălzească în mod natural. Nu încălziți cu apă fierbinte, în cuptorul cu microunde sau în lumina directă a soarelui. Nu agitați niciodată pen-ul preumplut. Nu puneți pen-ul preumplut înapoi în frigider după ce acesta a ajuns la temperatura camerei - Utilizarea pen-ului preumplut la temperatura camerei permite o injecție mai confortabilă.
2b	Inspectați medicamentul. Trebuie să fie limpede și incolor până la ușor galben.  Medicament - Este în regulă dacă vedeți bule de aer. Nu utilizați dacă medicamentul este tulbure sau decolorat sau dacă acesta conține flocoane.
2c	Verificați data expirării (EXP) și inspectați pen-ul preumplut pentru a verifica să nu prezinte deteriorări.  Data expirării Nu utilizați dacă data expirării este depășită. Nu utilizați pen-ul preumplut dacă: - Capacul galben lipsește sau nu este bine atașat. - Are crăpături sau piese rupte. - A fost scăpat pe o suprafață dură. - Asigurați-vă că aveți medicamentul și doza corecte. Important: Dacă medicamentul este tulbure sau decolorat sau dacă acesta conține flocoane, contactați-vă medicul sau furnizorul de servicii medicale.

3	Pregătirea pentru injecție
3a	Adunați și așezați articolele pentru injectare pe o suprafață curată, bine iluminată.
 Recipient pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite  Șervețel cu alcool  Plasture  Tampon de vată sau compresă de tifon	
• Pen preumplut AMGEVITA (temperatura camerei) • Recipient pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite • Șervețel cu alcool • Plasture • Tampon de vată sau compresă de tifon	
3b	Injectați în una dintre aceste locații.
	
• Injectați în coapsă sau în burtă (exceptând suprafața cu o rază de 5 cm din jurul buricului). • Alegeți câte un loc diferit pentru fiecare injecție • Spălați-vă mâinile foarte bine cu apă și săpun. • Curățați locul de injectare cu un șervețel cu alcool. • Lăsați pielea să se usuce singură. • Nu atingeți din nou această zonă înainte de injectare.	
Important: Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi sau unde pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau dură.	

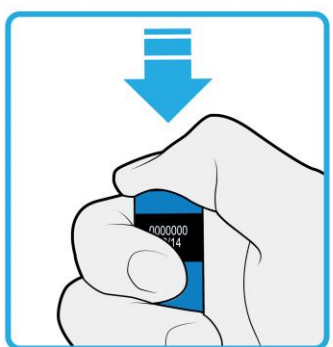
4	Injectarea AMGEVITA
Important: Scoateți capacul galben numai atunci când vă puteți injecta imediat (în decurs de 5 minute), deoarece medicamentul se poate usca.	
4a	Țineți pen-ul preumplut astfel încât să puteți vedea fereastra. Scoateți capacul galben trăgându-l drept. S-ar putea să fie nevoie să trageți cu putere.
Fereastra ar trebui să fie vizibilă 	
• Nu răsuciți, îndoiți sau mișcați capacul galben pentru a-l scoate. • Nu puneți niciodată capacul acului înapoi. Acesta poate deteriora acul. • Nu introduceți degetul în interiorul elementului de protecție de culoare crem. • Este normal să vedeți o picătură de medicament la capătul acului sau al elementului de protecție de culoare crem.	
4b	Ciupiți pielea pentru a crea o suprafață fermă la locul injectării. Așezați elementul de protecție de culoare crem perpendicular pe piele.
CIUPIȚI	
	
• Mențineți pielea ciupită între degete până la terminarea injectției. • Asigurați-vă că puteți vedea fereastra. • Asigurați-vă că auto-injectorul este poziționat perpendicular pe locul de injectare (la un unghi de 90 de grade).	

**APĂSAȚI
și mențineți în contact cu pielea**

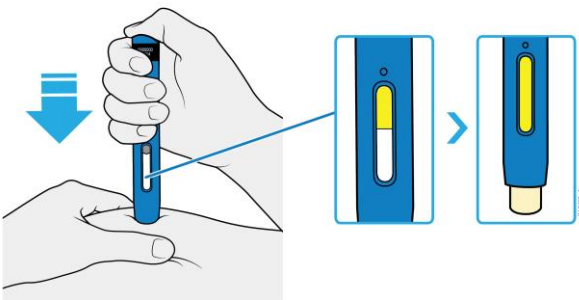
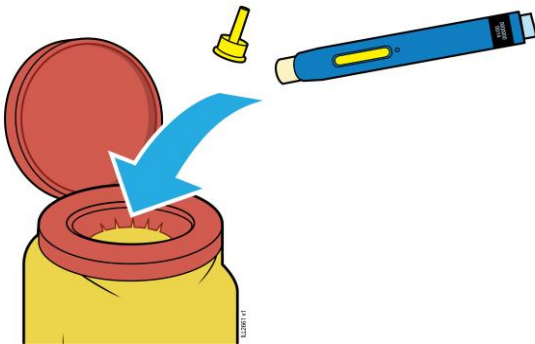


4c	Împingeți ferm în jos până când elementul de protecție de culoare crem nu se mai mișcă. Țineți apăsat; nu ridicați.
•	Elementul de protecție de culoare crem împinge și deblochează butonul de pornire albastru-deschis

**APĂSAȚI
butonul de pornire albastru-deschis**



4d	Continuați să țineți apăsat ferm și apăsați butonul de pornire albastru-deschis pentru a începe injecția.
•	Este posibil să auziți sau să simțiți un clic.
•	Fereastra începe să devină galbenă.
•	Este în regulă dacă eliberați butonul albastru-deschis.

URMĂRIȚI FEREASTRA DE CONFIRMARE, care devine complet galbenă	
	
4e	Continuați să împingeți în jos. Când fereastra este complet galbenă, injecția este finalizată
	- Finalizarea injecției poate dura până la 15 secunde. - Este posibil să auziți sau să simțiți un clic. - Ridicați pen-ul preumplut de pe piele. - Elementul de protecție de culoare crem se blochează în jurul acului. Important: Dacă fereastra nu a devenit galbenă sau dacă se pare că medicamentul iese în continuare, nu ați primit o doză completă. Contactați-vă imediat medicul sau furnizorul de servicii medicale.
5	Eliminarea la deșeuri și finalizarea AMGEVITA
	
Important: Nu eliminați pen-ul preumplut în deșeurile menajere.	
5a	Puneți pen-ul preumplut folosit și capacul galben în recipientul pentru eliminarea la deșeuri a obiectelor ascuțite
	Nu refolosiți pen-ul preumplut Nu atingeți elementul de protecție de culoare crem
5b	Verificați locul injectării.
	Nu frecați locul injectării. - Dacă există sânge, țineți apăsat un tampon de vată sau o compresă de tifon pe locul injectării. Aplicați un plasture, dacă este necesar.